DIE BEEINFLUSSUNG DER TUBERKULIN-CYTOLYSE VON ZELLEN DES WEISSEN BLUTBILDES

von

WOLFGANG JUTROWSKI

1963

Aus dem Institut für medizinische Mikrobiologie der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Direktor: Prof. Dr. P. Klein

DIE BEEINFLUSSUNG DER TUBERKULIN-CYTOLYSE VON ZELLEN DES WEISSEN BLUTBILDES

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von

WOLFGANG JUTROWSKI

aus Mainz

1963

Dekan:	Prof. Dr. H. Bredt
Referent:	Prof. Dr. Dr. G. Gillissen
Korreferent:	Prof. Dr. P. Klein
Tag der mündl. Prüfung:	10. Dezember 1963

R. UNIV. BIBLIOTHEK LEIPZIG

Gesamtherstellung: DITTERS BÜRODIENST, MAINZ
Augustinerstraße 64-66
Telefon 24293

MEINEN PFLEGEELTERN

Dr. med. HERBERT und MARGOT LANGNER

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554405_0105

INHALT

I. Einleitung und Ziel der Arbeit

II. Die Tuberkulin-Cytolyse in der Literatur

EIGENE VERSUCHE

III. Material und Methoden

IV. Ergebnisse

a) Vorversuche

b) Die Leukocytolyse und ihre Beeinflussung

V. Zusammenfassende Besprechung der Resultate und Diskussion

VI. Zusammenfassung

VII. Literatur

I. EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Die Zellen des weißen Blutbildes sind für den Mechanismus der Tuberkulin-Hautreaktion von besonderer Bedeutung. Während allergische Reaktionen des Sofortreaktionstyps mit humoralen Faktoren, d.h. mit humoralen Antikörpern, passiv übertragbar sind, gelingt dies bei allergischen Reaktionen vom Spätreaktionstyp nicht. Prototyp der letztgenannten Reaktionsform ist die Tuberkulinreaktion. Es dürfte in diesem Zusammenhang unwesentlich sein - was im übrigen nicht bestätigt wurde -, daß im Serum sensibilisierte Organismen einer Fraktion beschrieben wurden, mit der eine passive Übertragung einer Allergie vom Spätreaktionstyp möglich sein soll; dies aber auch nur dann, wenn die Fraktion in außerordentlichem Maße angereichert wurde (Cole u. Favour).

Es bedeutete einen neuen Ansatzpunkt, als Chase - ausgehend von Versuchen mit Landsteiner - feststellte, daß die Tuberkulinallergie mit Zellen des weißen Blutbildes passiv übertragen werden kann.

In der Folge wurde diese Beobachtung vielseitig bestätigt und erweitert. So gelang es auch, mit Gewebebrei sensibilisierter Tiere, insbesondere von Lymphknoten, von Milz, aber auch mit Organbrei von Leber eine passive Übertragung durchzuführen. Mit dem Begriff der Allergie - ein Begriff, der im Laufe der vorliegenden Arbeit nur im Sinne einer allergisch-hyperergischen Reaktion gebraucht wird - präjudiziert man heute den causalen Zusammenhang mit einer Antigen-Antikörper-Reaktion.

Ein weiterer Fortschritt stellte die Beobachtung von Lawrence dar, wonach eine passive Übertragung der Tuberkulinallergie nicht nur mit intakten Zellen des weißen Blutbildes, sondern auch mit Extrakten daraus möglich ist. In einer Reihe von Arbeiten untersuchte Lawrence Eigenschaften dieses für die Übertragbarkeit der Allergie verantwortlichen Faktors und entwickelte eine neue Vorstellung über das Zustandekommen der Tuberkulinreaktion. Dabei muß aber gesagt werden, daß diese Hypothese als solche in keinem Punkt experimentell erhärtet wurde. Wie vielen anderen Untersuchern gelang es Lawrence nicht, mit den üblichen serologischen Methoden diesen Faktor als typischen Antikörper zu identifizieren, weshalb er von einem sog. Transferfactor sprach. Nur so ist es wahrscheinlich verständlich, daß Freerksen bei der Tuberkulinreaktion die Intervention eines immunologischen Geschehens überhaupt negiert. Dieses Problem konnte aber jetzt in neuerer Zeit von Gillissen abgeklärt werden. Mit fluorescenzserologi-

schen Methoden und serologischen Verfahren, die im wesentlichen eine Übertragung der sog. Sandwich-Methode der Fluorescenz-Serologie in eine Reagensglas-Methode darstellten, wurde gezeigt, daß sich an den für die passive Übertragung der Tuberkulinallergie verantwortlichen Zellen Strukturen befinden, die alle wesentlichen serologischen Charakteristika von Antikörpern aufweisen. Das gilt vor allem für die spezifische Antigen-(Hapten-) Bindung, d.h. also für die Bindung von Tuberkulin wie auch für den Komplement (C'-) Hunger des gebildeten AG-AK-Aggregates.

Die Tuberkulinreaktion ist als biologisches Verfahren einer befriedigenden Messung nur schwer zugänglich. Deswegen suchte man schon früh nach einer in vitro-Methode zur Bestimmung der Tuberkulinempfindlichkeit. Favour stellte fest, daß Leukozyten von sensibilisierten Organismen oder Peritoneal-Exsudat-Zellen von sensibilisierten Tieren auf Tuberkulin, d.h. auf AT-Zufuhr, mit einer spezifischen Lyse reagieren. Das Ausmaß dieser Cytolyse lag aber maximal nur bei etwa 30 - 40% der Zellen. Diese Ergebnisse wurden durch eine mikroskopische Bestimmung der Zellkonzentration vor und nach Behandlung der Zellsuspensionen erhoben. Es blieb nicht aus, daß dieses Verfahren einer Kritik unterworfen wurde, zumal bekanntlich auch Agglutinationen von weißen Blutzellen als Ausdruck einer Antigen-Antikörper-Reaktion beobachtet wurden und darin eine Fehlermöglichkeit bei der mikroskopischen Feststellung der Zellkonzentration liegt. Lawrence versuchte deswegen den Nachweis einer Cytolyse - ebenfalls indirekt - über den Nachweis von intrazellulären Fermenten zu führen, die bei einer Lyse freiwerden müßten. Lawrence fand keinen Unterschied zur Kontrolle, woraus er auf das Fehlen einer Tuberkulin-Cytolyse schloß. Er ging sogar so weit, daß er darauf eine neue Vorstellung über die Art der Reaktion von Tuberkulin mit den weißen Blutzellen sensibilisierter Organismen aufbaute. Er nahm an, daß es durch Tuberkulinzugabe zu den Zellen sensibilisierter Tiere zu einer Desensibilisierung, d.h. zu einer Absprengung des Transferfactors, nicht aber zu einer Zellulolyse kommt. Bei andersartig sensibilisierten Tieren konnte schon des öfteres gezeigt werden, daß Antigenzufuhr zu Peritonealzellen in vitro eine Zellulolyse auslöst (Keller u.a.). Für den Fall der Tuberkulin-Cytolyse konnte dies unter Berücksichtigung der Fehlermöglichkeiten (s. F. Schmid) neuerdings mikroskopisch einwandfrei demonstriert werden (Gillissen, unveröffentlichte Versuche). Danach besteht also kein Grund, die Tuberkulin-Cytolyse als Methode anzuzweifeln, zumal eigene Versuche bei Einhaltung der Versuchsbedingungen immer wieder die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bestätigt haben.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung ist es im wesentlichen festzustellen,

durch welche Faktoren die spezifische Tuberkulin-Cytolyse beeinflußt werden kann. Diese Fragestellung hat insofern ihre Berechtigung, als man unter anderem für das Zustandekommen des Effektes einen Plasmafaktor mitverantwortlich macht, Darüber hinaus wird für das Eintreten der Lyse Komplement für erforderlich erachtet (Favour u. Mitarb.).

II. DIE TUBERKULIN-CYTOLYSE IN DER LITERATUR

Für die Untersuchung allergischer Reaktionen sind isolierte Zellen oder Gewebekulturen von besonderem Interesse, da im Gegensatz zum intakten Organismus Einflüsse von seiten des Nervensystems, des Gefäßsystems oder andere Faktoren des intakten Organismus dabei keine Rolle spielen.

Rich und Lewis untersuchten deswegen 1932 den Einfluß von Tuberkuloprotein auf Gewebekulturzellen, die von tb-sensibilisierten Organismen stammten, und zwar sowohl in Gegenwart von Plasma eines sensibilisierten wie auch eines nicht sensibilisierten Organismus. Die Autoren beobachteten, daß die Zellen eines sensibilisierten Organismus ihre Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin auch in Gewebekulturen beibehalten.

Die Gefäßversorgung, nervale Verbindungen oder dergleichen spielen dabei also keine Rolle. Für die Zellschädigung ist die Anwesenheit von humoralen Antikörpern offensichtlich ausschlaggebend.

Aronson benutzte zu seinen Untersuchungen ebenfalls Gewebekulturen. Er beobachtete, daß Zellen in Explantaten von Milz und Knochenmark tuberkulöser Meerschweinchen durch die Zugabe von Tuberkulin in ihrem Wachstum und Migration gehemmt wurden. Auf der anderen Seite konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden, wenn man in derselben Weise Explantate von Meerschweinchen untersuchte, welche nicht tb-infiziert waren, jedoch eine Injektion Pferdeserum erhalten hatten und wenn als Antigen Pferdeserum zum Explantat gegeben wurde. Dieselben Ergebnisse wurden beobachtet bei Verwendung von tb- und mit Pferdeserum sensibilisierten Tieren. Auch in diesem Falle kam es nur in Gegenwart von Tuberkulin, nicht aber in Gegenwart von Pferdeserum zu einer Hemmung von Wachstum und Migration. Der Autor schließt aus diesen Versuchen mit Gewebekulturen, daß der Mechanismus der Tuberkulinreaktion verschieden ist von dem der Anaphylaxie oder des Arthus-Phänomens.

Diese Versuche wurden im wesentlichen durch viele andere Autoren (Moen und Swift u.a.) bestätigt. Darüber hinaus wurde die Spezifität dieser Reak-

tion dadurch nachgewiesen, daß in Parallelreihen anderes, von Bakterien stammendes cytotoxisches Material benutzt wurde.

Lurie zeigte, daß mononukleäre Phagozyten von immunisierten Tieren die Vermehrung von aufgenommenen Mikroorganismen weitaus mehr hemmen als Zellen normaler Tiere. Diese Befunde wurden im wesentlichen bestätigt.

Heilman gab darüber hinaus noch an, daß Granulozyten gegenüber Lymphozyten empfindlicher auf Tuberkulin reagieren. Makrophagen und Mikrophagen von Milzgewebe sensibilisierter Tiere waren dagegen noch empfindlicher.

Natürlich können diese Resultate nur mit geeigneten Tuberkulin-Konzentrationen erzielt werden. Nimmt man das Koch'sche AT in zu hohen Konzentrationen, dann wirkt es auf die beschriebenen Gewebekulturzellen an sich toxisch, d.h. also auch auf die von nicht sensibilisierten Tieren stammenden Zellen (Lasfargues, Boquet u. Delaunay).

Suter zeigte zunächst in Bestätigung anderer Autoren, daß Monozyten von nicht sensibilisierten Meerschweinchen oder Kaninchen in der Gewebekultur aufgenommene Tuberkelbakterien nicht hemmen im Gegensatz zu Monozyten von Tieren, die mit BCG immunisiert worden waren. Dieser Effekt war gleich bei Verwendung eines virulenten und eines abgeschwächten Tuberkelbakterienstammes. Die Gegenwart von humoralen Antikörpern spielte dabei keine Rolle.

In diesem Zusammenhang ist es naheliegend, an die Möglichkeit einer direkten spezifischen Beeinflussung von weißen Blutzellen eines sensibilisierten Organismus durch das Antigen zu denken, ganz besonders nachdem die passive Übertragbarkeit der verzögerten Reaktion mit solchen Zellen demonstriert worden war.

Landsteiner und Chase gelang es 1942 bei Untersuchungen über die experimentelle Arzneimittelallergie eines verzögerten Typs, die allergische Überempfindlichkeit passiv mit Exsudat-Zellen von sensibilisierten auf nicht sensibilisierte Meerschweinchen zu übertragen.

Chase gelang dann auf diese Weise 1945 die passive Übertragung der Tuberkulinallergie. Er benutzte dazu als zelluläre Substrate Peritoneal-Exsudat-Zellen sensibilisierter Tiere, die zu 50 - 65% aus großen mononukleären Zellen und zum Rest in etwa gleichen Anteilen aus Lymphozyten und polymorphkernigen Zellen bestanden. Mit Zellen von nicht sensibilisierten Tieren konnte keine Tuberkulinsensibilität ausgelöst werden.

Favour beschrieb dann 1947 nach Versuchen mit tuberkulösen Mäusen die spezifische Lyse eines Teiles der kleinen Lymphozyten aus Blut oder Milz durch Zugabe von Tuberkulin. Es handelt sich dabei um eine Lymphocytolyse bei etwa 20 - 50% der Zellen. Granulozyten oder Monozyten sollen nicht spezifisch

betroffen sein. Gleichzeitig wies der Autor darauf hin, daß diese Erscheinungen blockiert werden können durch Phosphatpuffer oder durch ein komplementarmes Suspensionsmedium. Im Gegensatz dazu tritt beim Meerschweinchen im Anschluß an die Lymphocytolyse auch eine Zerstörung der Granulozyten und Monozyten ein. Damit wird schon in dieser Arbeit die Frage nach der Bedeutung von Serumfaktoren wie C' angeschnitten.

Squier und Mitarb. beschrieben - allerdings nicht bei der Tuberkulose - ebenfalls eine auf Antigenzusatz erfolgende Cytolyse. Sie benutzten für ihre Versuche heparinisiertes Gesamtblut von Patienten. Aufgrund der Mitteilung über die Intervention eines Plasmafaktors wurde versucht, diesen näher zu umreißen.

Miller, Favour und Mitarb. benutzten dazu die weißen Blutzellen von tuberkulösen Patienten sowie deren Plasma. Die Leukocytolyse-Reaktion mit Tuberkuloprotein wurde dann mit verschieden behandeltem Plasma angesetzt. Dabei wurde letzteres in frischem Zustand benutzt, ferner auch nach siebentägiger Lagerung bei + 10°C, nach zweitägiger Dialyse gegen isotonische NaCl-Lösung und nach 15 min. langem Erhitzen auf 56°C. Darüber hinaus wurden zwei verschiedene Plasmafraktionen verwendet. Wenn eine C'-Zugabe erfolgte, wurde dazu Meerschweinchenserum als C -Träger verwandt. Die Versuche ergaben scheinbar die Notwendigkeit eines Plasmafaktors, der thermolabil und nicht dialysierbar ist und der verantwortlich für die Leukocytolyse sein soll. Gegen diese Versuche ist aber einzuwenden, daß eine Kontrolle mit einer adäquaten Salzlösung als Suspensionsmedium fehlt. Dazu kommt, daß die Zugabe eines heterologen Plasmas zu falschen Resultaten führen kann, da Terasaki und Mitarb. 1961 gezeigt haben, daß Lymphozyten und Peritoneal-Exsudat-Zellen durch aktives species-heterologes Serum zerstört werden können. Deswegen hätten diese Versuche im species-homologen System durchgeführt werden müssen.

In diesem Zusammenhang interessiert natürlich besonders eine mögliche Rolle von C'. Miller, Vaughan und Mitarb. untersuchten diese Frage und kamen zu dem Schluß, daß bei der Tuberkulin-Cytolyse dem Komplement eine essentielle Rolle zukommt. Die Autoren verwandten dazu ein Serum, welches durch Zugabe von zwei verschiedenen AG-AK-Systemen dekomplementiert worden war. Auch diese Versuche halten letztlich einer Kritik nicht stand. So fehlen auch hier die Kontrollen mit einer Inaktivierung von C'_1 bzw. einer Hemmung der C'_1-Anlagerung u.a. Dies ist insofern von Bedeutung, als nicht ausgeschlossen wurde, ob die dem Plasma zugegebenen AG-AK-Aggregate noch in Resten oder überhaupt vorhanden waren und damit einen Einfluß auf die Zellen haben können, zumal auch normale Zellen von

nicht sensibilisierten Organismen dadurch beeinflußt wurden. Die in dieser Arbeit wiedergegebenen Versuche werden experimentell auch auf diese Frage eingehen.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Als Versuchstiere dienten männliche Meerschweinchen mit einem Gewicht von 280 - 320 g.

2. Chemikalien:
   a) Als Suspensionsmedium bzw. als Lösungsmittel dienten pyrogenfreie physiologische NaCl-Lösung bzw. Mayer-Puffer. Der Mayer-Puffer hat folgende Zusammensetzung:
      A) 104,55 g NaCl; 3,15 g $NaHCO_3$; 3,75 g Veronal-Na ad 1000,0 ml aq.dest.
      B) 1,25 g $MgCl_2$ + 6 H_2O; o,25 g $CaCl_2$ + 2 H_2O ad 500,0 ml aq.dest.
      C) 5,75 g Veronalsäure ad 1000,0 ml aq.dest.
      Vor Gebrauch 1 : 5 zu verdünnen.
   b) Humanes γ-Globulin mit einer Ausgangskonzentration von 16% (Farbwerke Hoechst Abt. Behringpräparate).
   c) Alttuberkulin (AT) (Farbwerke Hoechst Abt. Behringpräparate) mit einer Ausgangskonzentration von 10^5 TE/ml.

   Die für die Versuche benutzten Verdünnungen wurden jeweils unmittelbar vor Versuchsbeginn neu angesetzt.

   d) Ein Komplex von Histamin und humanem γ-Globulin (HG) bestehend aus:
      12 mg humanes γ-Globulin (Fraktion II nach Cohn) und 0,15 μg Histamindichlorhydrat gelöst in 2 ml.
      Vergleichsweise dazu wurde ein sog. Milzextrakt, das Prosplen (Nordmark), angewandt.

3. Sensibilisierung der Versuchstiere:
   Zur Sensibilisierung wurden Tuberkelbakterien des Stammes H 37 Rv von 6 Wochen alten Hohn-Kulturen in Paraffinöl bis zu einer Menge von 20 mg Feuchtgewicht/ml aufgenommen und autoclaviert (20 min. 121°C). Davon wurde jedem Tier 1 ml in die Hinterbeinmuskulatur injiziert. 10 bzw. 20 Tage danach wurden die Tiere für die Versuche benutzt.

4. Zum Ausschluß eines möglichen humoralen Antikörpertiters wurde mit den einzelnen Seren die Middlebrook-Dubos-Reaktion angesetzt.

5. Versuchsanordnung

Die sensibilisierten Meerschweinchen wurden durch Kopfschlag betäubt und das Blut über die Carotis gewonnen. Das Blut wurde durch Schütteln defibriniert und dann in Zentrifugengläschen in Portionen zu je 1,5 ml verteilt. Meist wurde wegen der erforderlichen Menge das Blut gleichvorbehandelter Tiere zusammengenommen. Die einzelnen Proben wurden zwei-dreimal mit je etwa 7 ml gewaschen und das Serum gewonnen sowie das Zellsediment bis zum ursprünglichen Volumen des Gesamtblutes resuspendiert und gemischt. Zu je 0,4 ml davon wurden 0,1 ml AT mit 10 000 TE/ml (AT-Endkonzentration 2000 TE/ml) gegeben, gemischt und sofort in der Zählkammer die Leukozytenkonzentration als Nullwert bestimmt.

Dann wurden die Ansätze - wenn im Text nicht anders erwähnt - 2 Std. bei 37°C inkubiert und dabei laufend mit dem Schüttelapparat leicht geschüttelt (Schüttelfrequenz: 80/min.; Weg: 7 cm).

Dann wurde erneut eine Bestimmung der Leukozytenkonzentration vorgenommen.

Die Leukozytenzählung erfolgte mit der Thomas-Zeiß-Kammer. Für jeden Versuch wurde die Zählkammer fünfmal neu gefüllt und ausgezählt. Daraus wurde dann die mittlere Leukozytenkonzentration pro mm^3 berechnet. Für die Deutung der Resultate wurde die Veränderung des mittleren Leukozytenwertes in % vom jeweiligen Nullwert herangezogen.

Für die entsprechenden Kontrollen wurden Blutproben von nicht mit Tuberkelbakterien sensibilisierten Tieren benutzt.

6. Besondere Versuchsanordnungen

a) Gewaschene Blutzellen in physiol. NaCl bzw. Mayer-Puffer und Zugabe von AT.

b) Gewaschene Blutzellen aufgenommen mit normalem Meerschweinchenserum von nicht sensibilisierten Tieren, aktiv und inaktiviert (30 min. 56°C), und zwar sowohl unverdünnt als auch nach Verdünnung auf 10^{-1} mit physiol. NaCl-Lösung resp. Mayer-Puffer; dann Zugabe von AT.

c) Aufnahme der gewaschenen Blutzellen mit unverdünntem und mit 1 : 10 verdünntem (NaCl oder Mayer-Puffer) Meerschweinchenserum, gewonnen 10 bzw. 20 Tage nach der Sensibilisierung mit Tuberkelbakterien, aktiv und inaktiviert (30 min. 56°C).

d) Aufnahme der gewaschenen Blutzellen mit dem Serum von Meerschweinchen (aktiv und inaktiviert, unverdünnt und verdünnt auf 10^{-1}), die 10 resp. 20 Tage vorher mit Tb sensibilisiert und 6 Tage vor der Aufarbeitung mit 1,0 ml HG bzw. 1,0 ml humanem γ-Globulin (6 mg Globulin/ml) bzw. mit 1,0 ml Prosplen (subcutane Injektion unter die Thoraxhaut) behandelt worden waren.

Diese Versuche wurden sowohl mit den gewaschenen Blutzellen von normalen unbehandelten Tieren, von Tieren 10 und 20 Tage nach der Sensibilisierung und auch von tb-sensibilisierten Tieren durchgeführt, die vorher noch zusätzlich HG oder Prosplen oder Human-Globulin allein erhalten hatten. (Entsprechende Kontrollen mit nicht tb-sensibilisierten Tieren, jedoch nach Vorbehandlung mit denselben Präparaten.)

e) Von allen Meerschweinchenseren wurde in üblicher Weise der Komplementtiter als Endtiter mit EA (Hammelerythrozyten nach Sensibilisierung mit Ambozeptor) bestimmt.

Die Berechnung der statistischen Streuung erfolgte durch Bestimmung von $\pm$ s.d. nach der für Maschinenrechnen gültigen Formel:

$$SX^2 - (SX)^2 / n = Sx^2$$

$$Sx^2 / n - 1 = s^2$$

$$\sqrt{s^2} = \pm \text{ s.d.}$$

IV. ERGEBNISSE

Die später zu beschreibenden Versuche basieren auf der mikroskopischen Zählung der weißen Zellen im Blut. Deswegen war grundsätzlich von Interesse, mit welchen Werten speziell bei Zählung von Leukozyten bzw. Lymphozyten bei nicht behandelten Normaltieren zu rechnen war.

Normwerte und deren Streuungen sind zwar bekannt (Jaffé), andererseits weiß man aber, daß die Werte je nach Alter, Gewicht und Rasse der Tiere nicht unerheblich schwanken können. Deswegen wurden die interessierenden Normalwerte der nicht behandelten Tiere der angegebenen Gewichtsklasse in Vorversuchen bestimmt.

Da bei den Hauptversuchen (s. unten) gewaschene Blutzellen zur Verwendung kamen, Heparin aber nicht benutzt werden sollte, mußten die Zellen aus defibriniertem Blut gewonnen werden. Deswegen war in weiteren Vorversuchen

zu ermitteln, inwieweit das Schütteln des Gesamtblutes die Leukozytenkonzentration verändert. Dies war insofern wichtig, da gelegentlich darauf hingewiesen wird, daß es durch eine solche mechanische Beeinflussung zur Zerstörung von Zellen des weißen Blutbildes kommen kann.

a) Vorversuche

1. Bestimmung der Leukozyten- und Lymphozytenwerte bei unbehandelten Kontrolltieren:

Das Blut wurde in diesem Fall wie beim Menschen direkt mit der Leukozytenpipette abgenommen und die Leukozytenwerte ermittelt.

Im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit interessiert überdies noch speziell der prozentuale Anteil der Lymphozyten im Differentialblutbild. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 und 2 wiedergegeben. Grenzwerte und Mittelwerte zu den in Tab.1 angegebenen Daten sind in Tab.2 zusammen mit den Ergebnissen in der Literatur wiedergegeben.

Aus Tab.1 und 2 ist zu entnehmen, daß die selbst ermittelten Leukozytenwerte höher liegen als die von Jaffé, daß aber der Anteil der Lymphozyten am weißen Blutbild etwa den Angaben der Literatur entspricht.

2. Normale Leukozytenwerte im Schüttelblut und der Einfluß einer Inkubation:

Die Leukozytenkonzentration/mm^3 wurde zum Vergleich im nicht geschüttelten Blut bestimmt. Die Zählung erfolgte also unter Verwendung von Gesamtblut und nicht mit gewaschenen und wieder aufgenommenen Zellen. Im Hinblick auf die unten beschriebenen Hauptversuche war ferner von Interesse, ob eine Inkubation von 60 min. bei 37°C einen nennenswerten Einfluß auf die Leukozytenkonzentration hat.

Die Ergebnisse sind in Tab.3 wiedergegeben.

Aus Tab. 3 ist zu entnehmen, daß die Nullwerte der Leukozytenzählung wesentlich niedriger liegen als bei Direktabnahme des Blutes. Danach scheint das Schütteln einen Einfluß auf die durch Zählung feststellbare Leukozytenkonzentration zu haben. Diese Tatsache ist aber für die Hauptversuche (s.unten) ohne Bedeutung, da als Ausgangsgröße immer der Nullwert nach dem Schütteln, Waschen und Wiederaufnehmen der Zellen herangezogen wurde.

Aus Tab.3 ist ferner zu entnehmen, daß unter diesen Versuchsbedin-

gungen eine Inkubation offensichtlich keine Veränderung der Werte bedingt. Dies gilt nicht nur für einen Vergleich der Mittelwerte, sondern sogar auch für jeden Vergleich der einzelnen Versuchsproben.

3. Einfluß von aktivem und inaktiviertem Serum auf die Leukozytenkonzentration bei Normaltieren nach Inkubation bei 37°C:

Für die Auswertung der unten beschriebenen Versuche war als Kontrolle festzustellen, ob ein Unterschied in den Leukozytenwerten zustande kommt, je nachdem, ob die Blutzellen mit verschieden vorbehandeltem Serum oder mit physiol. NaCl-Lösung aufgenommen worden sind.

Zur Klärung dieser Frage wurden die gewaschenen Zellen von nicht vorbehandelten Normaltieren resuspendiert in physiol. NaCl-Lösung, in normalem aktivem Meerschweinchenserum (C'-Titer = 1 : 160), in demselben aktiven Meerschweinchen-Normalserum nach Verdünnung 10^{-1} mit physiol. NaCl-Lösung und in normalem Meerschweinchenserum nach Inaktivierung (30 min. 56°C).
Leukozytenzählungen wurden vor und nach Inkubation (60 min. 37° C) vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tab.4 wiedergegeben.
Aus Tab.4 ist zu entnehmen, daß bei Verwendung von Blutzellen unbehandelter Tiere sich die Leukozytenkonzentration bei einer Inkubation von 60 min. 37°C nicht verändert, unabhängig davon, ob die Zellen in physiol. NaCl-Lösung, in aktivem oder inaktiviertem Meerschweinchenserum von Normaltieren resuspendiert worden sind.

4. Einfluß von Alttuberkulin (AT) auf die Leukozytenkonzentration bei Normaltieren:

Zur weiteren Kontrolle wurde festgestellt, ob AT zu einer nennenswerten Beeinflussung der Leukozytenkonzentration von Normaltieren bei Inkubation von 60 min. 37°C führt. Bei diesen Versuchen wurden die Blutzellen wiederum mit physiol. NaCl, mit normalem aktivem oder inaktiviertem Meerschweinchenserum in Parallelansätzen aufgenommen. Die Endkonzentration von AT in jedem Ansatz betrug durchweg 4000 TE/ml (Ergebnis s. Tab.5).
Aus Tab.5 ist zu entnehmen, daß AT keinen Einfluß auf die Leukozytenkonzentration von Normaltieren in Gegenwart von physiol. NaCl-Lösung bzw. von aktivem oder inaktiviertem Meerschweinchenserum (MS-Serum) hat.

Tab. 1

Bestimmung der normalen Leukozyten- und Lymphozytenwerte

n	Leukozyten/mm^3	Lymphozyten in %
1	14.900	35
2	17.100	43
3	12.900	39
4	12.000	55
5	15.000	50
6	12.000	38
7	13.300	30
8	13.700	35
9	26.300	53
10	22.600	50
11	15.500	48
12	17.500	50
13	16.700	45
14	16.100	36
15	19.700	60

Tab. 2

Das normale weiße Blutbild beim Meerschweinchen

	Eigene Werte			Werte nach Jaffé	
	$\bar{x}$	$\pm$ s.d.	Grenzwerte	$\bar{x}$	Grenzwerte
Leukozyten/mm^3	16353	3982,8	12000 -26300	um 9000	5600 -16000 (-25000)
Neutrophile					35-60
Basophile					3-4
Eosinophile					1
Monozyten					5-8
Lymphozyten	44	8,7	30-60		35-55

Tab. 3

Leukozytenwerte im Schüttelblut von unbehandelten Tieren und Einfluß einer Inkubation bei 37°C

	Leukozytenwerte/mm^3	
n	Nullwert	nach 60 min. 37°C
1	5.100	5.000
2	9.100	9.100
3	11.000	10.800
4	8.900	8.900
5	10.300	10.300
6	6.800	6.900
$\bar{x}$	8.533	8.500
$\pm$ s.d.	2.211,5	2.184,5
Grenzwerte	5.100-11.000	5.000-10.800

Tab. 4

Einfluß des Suspensionsmediums auf die Leukozytenkonzentration

Leukozyten pro mm^3

n		Suspensionsmedium für die Blutzellen			
	vor und nach 6o min.37°C	physiol. NaCl	MS-Serum normal 3o min.56°C	MS-Serum normal nativ	MS-Serum normal nativ 1:1o
1	vor	1o.3oo	1o.ooo	1o.6oo	1o.5oo
	nach	1o.ooo	1o.4oo	1o.5oo	1o.1oo
2	vor	8.8oo	9.1oo	8.7oo	8.9oo
	nach	8.8oo	9.ooo	8.5oo	9.ooo
3	vor	6.ooo	6.3oo	6.3oo	6.5oo
	nach	6.7oo	5.9oo	6.3oo	6.1oo
4	vor	5.6oo	6.3oo	6.ooo	5.6oo
	nach	5.7oo	6.1oo	5.9oo	5.6oo
$\bar{x}$	vor	7.675	7.95o	7.9oo	7.875
	nach	7.8oo	7.85o	7.8oo	7.7oo
±s.d.	vor	2.255,9	1.912,o	2.168,o	2.236,6
	nach	1.954,5	2.212,8	2.132,3	2.192,4
Grenzwerte	vor	5.6oo -1o.3oo	6.3oo -1o.ooo	6.ooo -1o.6oo	5.6oo -1o.5oo
	nach	5.7oo -1o.ooo	5.9oo -1o.4oo	5.9oo -1o.5oo	5.6oo -1o.1oo

Tab. 5

Leukozytenkonzentration/mm^3 nach Inkubation mit AT

		Suspensionsmedium für die Blutzellen			
Auswertungsart	vor u. nach Inkubation	phys. NaCl	MS-Serum normal inaktiviert	MS-Serum normal aktiv	MS-Serum normal aktiv 1:1o
Leukozytenkonzentration pro mm^3	vor	3.875	3.875	3.75o	3.844
	nach	3.688	3.656	3.844	3.625
Veränderungen in % gegenüber Nullwert		-4,8	-5,6	+2,5	-5,6

b) Die Leukocytolyse und ihre Beeinflussung

1. In dieser Versuchsserie wurde der Einfluß von AT auf die Konzentration pro mm^3 von Leukozyten (L) tb-sensibilisierter Meerschweinchen untersucht.
Verwendet wurden dazu sowohl MS 10 Tage als auch MS 20 Tage nach der Sensibilisierung mit Tb. (L 10 resp. L 20). Zur Kontrolle dienten Leukozyten von nicht behandelten Normaltieren (Ln).
Die Versuche wurden durchweg mit gewaschenen Blutzellen angesetzt, die in physiol. NaCl resuspendiert worden waren. In Parallelreihen wurde ferner untersucht, ob die Reaktion in Gegenwart von normalem aktivem oder inaktiviertem MS-Serum sowie in Anwesenheit von aktivem oder inaktiviertem MS-Serum von Tieren 10 Tage resp. 20 Tage nach der Sensibilisierung beeinflußt wird. - Darüber hinaus wurden die Versuche mit Serum nach Vorverdünnung auf 10^{-1} mit physiol. NaCl wiederholt.

a) Die Leukocytolyse von Zellen sensibilisierter Tiere durch AT in Gegenwart von physiol. NaCl-Lösung und von aktivem und inaktiviertem MS-Normalserum (Ergebnisse s. Tab. 6 und 7, sowie Abb. 1).

Bei dieser ersten Versuchsserie werden tabellarisch sowohl die ermittelten Leukozytenwerte pro mm^3 als auch prozentuale Veränderungen wiedergegeben. Bei den weiteren Versuchsserien werden lediglich die prozentualen Abweichungen tabellarisch erfaßt.

Aus Tab. 6 und 7 sowie aus Abb. 1 ist zu entnehmen, daß die Leukozyten von nicht sensibilisierten Tieren durch AT nicht beeinflußt werden, daß aber eine nennenswerte Cytolyse dann zustande kommt, wenn die Zellen von sensibilisierten Tieren dem Antigen (Hapten) ausgesetzt werden. Es ist dabei gleichgültig, ob als Suspensionsmedium für gewaschene Blutzellen eine Kochsalzlösung, aktives oder inaktiviertes MS-Serum benutzt worden ist.
Verwiesen sei noch besonders darauf, daß entsprechend den Angaben der Literatur die Kontrollwerte maximal innerhalb von 10% schwanken.

b) In einer nächsten Versuchsreihe wurde unter sonst gleichen Versuchsbedingungen der Einfluß des Serums von MS 10 bzw. 20 Tage nach Sensibilisierung auf die AT-Cytolyse untersucht (Ergebnisse s. Tab. 8 bzw. Abb. 2).
Aus Tab. 8 bzw. Abb. 2 ist zu entnehmen, daß die AT-Cytolyse durch das Serum sensibilisierter Tiere nicht beeinflußt wird und daß

vor allem auch die Werte von Zellen normaler Tiere durch das Serum der sensibilisierten Tiere nicht für das Antigen sensibilisiert werden.

c) Beeinflussung der Tuberkulin-Cytolyse durch ein verdünntes Serum von sensibilisierten Meerschweinchen.
Mit dieser Versuchsserie sollte abgeklärt werden, ob das Serum von MS 10 und 20 Tage nach Sensibilisierung einen Einfluß auf die Cytolyse-Reaktion hat. Dabei wurden die verdünnten Seren sowohl nach Inaktivierung als auch in aktivem Zustand benutzt (Ergebnisse s. Tab.9 bzw. Abb.3).

d) Der Middlebrook-Dubos-Test wurde mit den MS-Seren nach Absorption mit normalen Hammelerythrozyten und Inaktivierung angesetzt. Die Seren der frisch sensibilisierten Tiere hatten keinen Titer mit Ausnahme von einigen Tieren 20 Tage nach Sensibilisierung, jedoch gab es auch hier nur Titer (Hämolyse-Titer) um 1 : 8 bis 1 : 16.

Aus Tab.9 resp. Abb.3 ist zu entnehmen, daß entsprechend den seitherigen Befunden ein verdünntes MS-Normalserum, aktiv und inaktiviert, keinen Einfluß hat auf das Ausbleiben eines AT-Effektes gegenüber Ln. Dasselbe ist aber auch der Fall bei Verwendung von verdünntem MS-Serum, gewonnen 20 Tage nach der Sensibilisierung. Andererseits kommt es aber bei einem Teil der Versuche mit Ln zu einer Abnahme der Leukozytenkonzentration durch AT in Gegenwart von verdünntem MS-Serum, gewonnen 10 Tage nach der Sensibilisierung. Bei diesem Versuch ist hervorzuheben, daß der Leukocytolyse-Effekt nicht immer auftritt und daß er, wenn überhaupt, durchweg niedriger ist als bei Verwendung von Leukozyten sensibilisierter Tiere. Diese Beobachtungen stehen prinzipiell in Übereinklang mit der Feststellung von Sorkin, wonach im Serum von Tieren kurz nach der Sensibilisierung, aber nicht mehr später, sog. cytophile Antikörper nachweisbar sein sollen. Es wäre also denkbar, daß der bedingt auftretende Cytolyse-Effekt durch AT in Gegenwart von verdünntem Serum von Tieren kurz nach der Sensibilisierung auf die Anwesenheit von solchen cytophilen Antikörpern zurückgeführt werden kann. Dies könnte auch als Erklärung dafür dienen, daß der Cytolyse-Effekt nicht so hoch ist wie bei Verwendung von Leukozyten sensibilisierter Tiere.
Überdies sei noch darauf verwiesen, daß bei derselben Versuchsanordnung, jedoch mit dem unverdünnten Serum sensibilisierter Tiere,

Tab. 6

Die Leukozytenwerte nach Beeinflussung durch AT (Leukozyten von sensibilisierten Tieren)

n	Suspensions-medium	Ln vor Ink.	Ln nach Ink.	L1o vor Ink.	L1o nach Ink.	L2o vor Ink.	L2o nach Ink.
1	Mayer-	6.000	6.000	3.965	2.810	3.875	3.135
2	Puffer	4.595	4.135	3.250	2.250	4.725	3.675
3	oder	6.595	6.685	5.065	3.595	3.790	3.790
4	phys. NaCl	3.750	3.690	6.550	5.200	-	-
1	MS-Serum	-	-	4.780	3.310	4.000	3.400
2	normal	-	-	-	-	5.625	4.200
3	aktiv	-	-	-	-	3.165	2.625
1	MS-Serum	-	-	4.095	2.905	4.000	3.275
2	normal 30 min. 56°C	-	-	-	-	5.775	4.575

Tab. 7

Prozentuale Veränderungen der Leukozytenwerte (Ln, L1o und L2o durch AT)

n	Suspensions-medium	Ln	L1o	L2o
1	Mayer-	o	-29	-19
2	Puffer	-10	-31	-22
3	oder	+ 1	-29	o
4	phys. NaCl	- 2	-21	-
1	MS-Serum	-	-31	-15
2	normal	-	-	-25
3	aktiv	-	-	-17
1	MS-Serum	-	-29	-18
2	normal 30 min. 56°C	-	-	-21

Abb. 1

Die Änderung der Leukozytenwerte durch Alttuberkulin

(Grafische Darstellung nach den Werten aus Tab. 7)

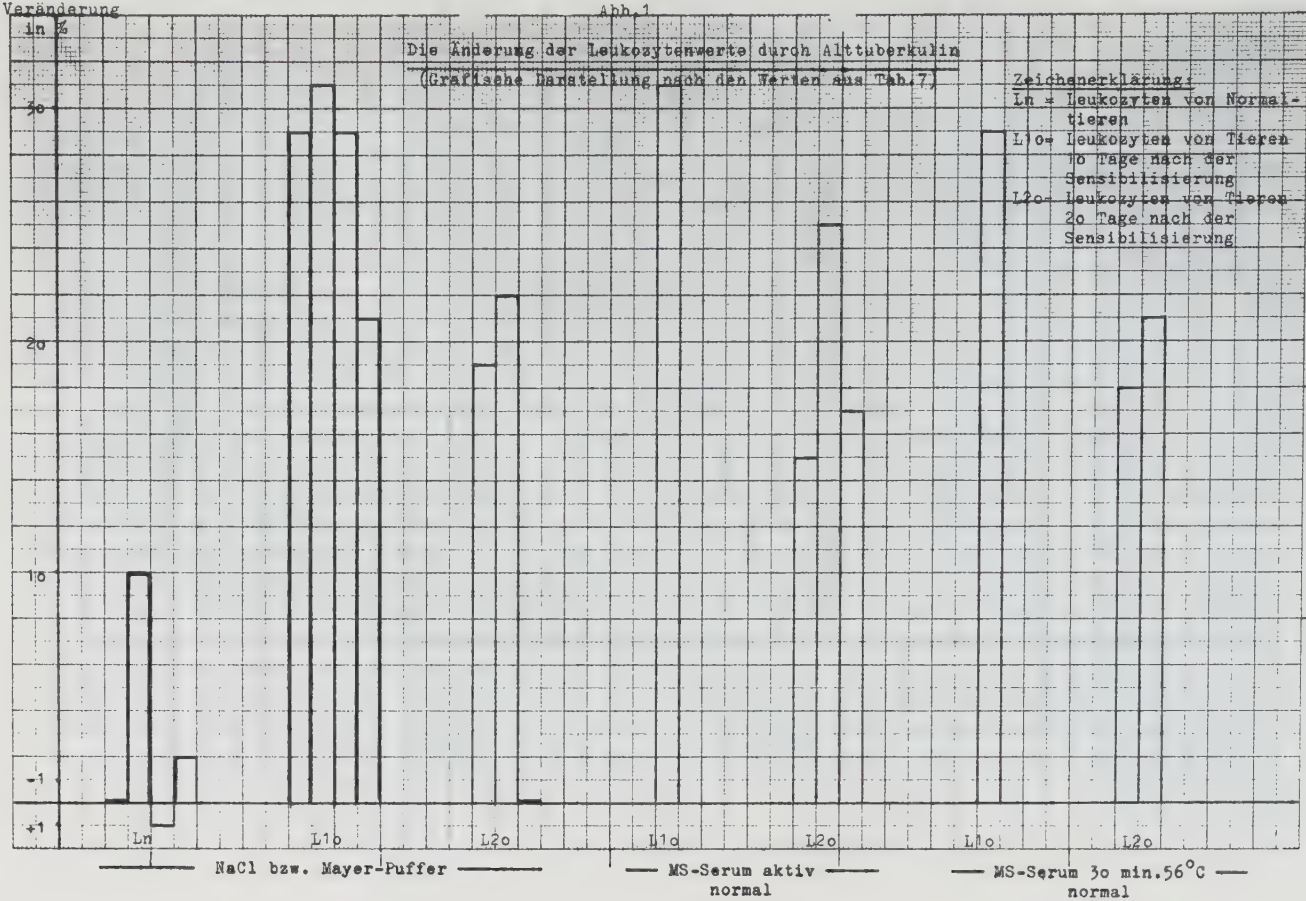
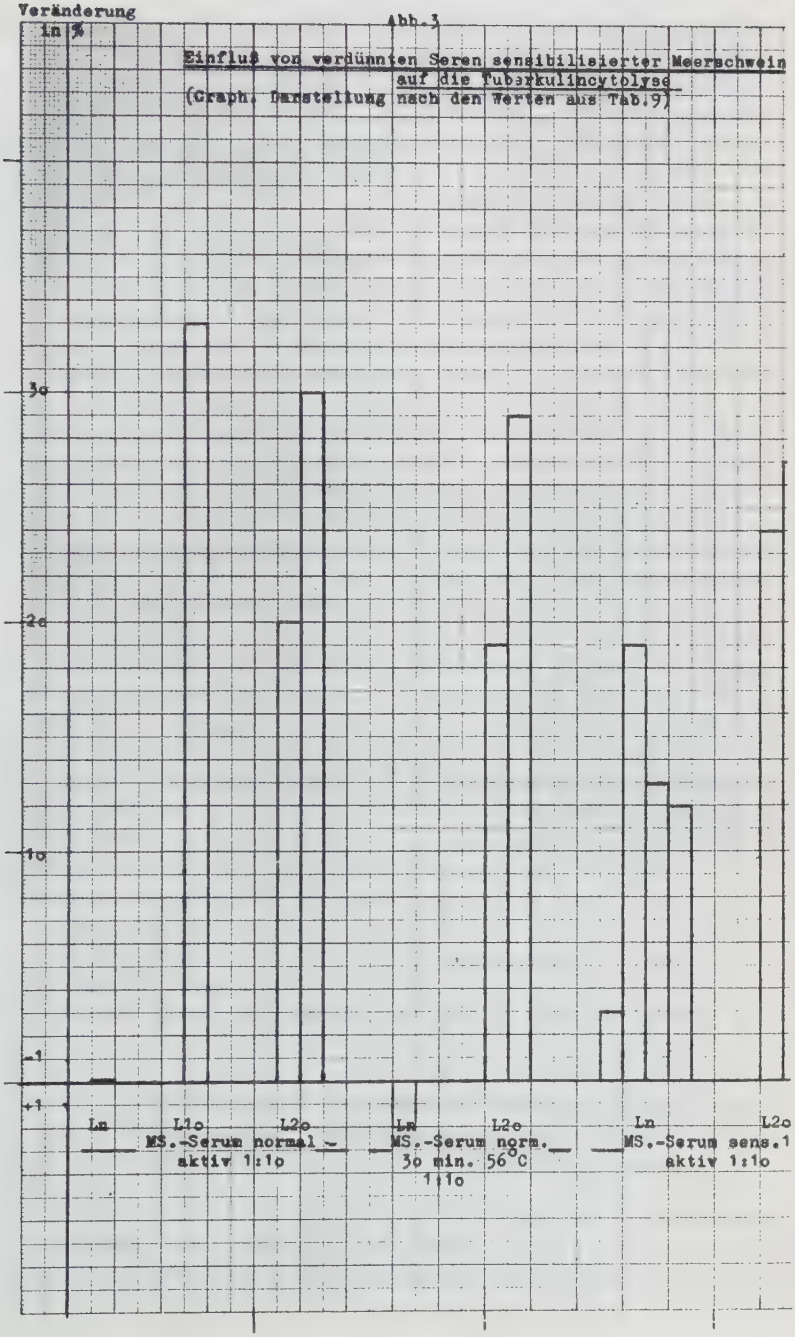
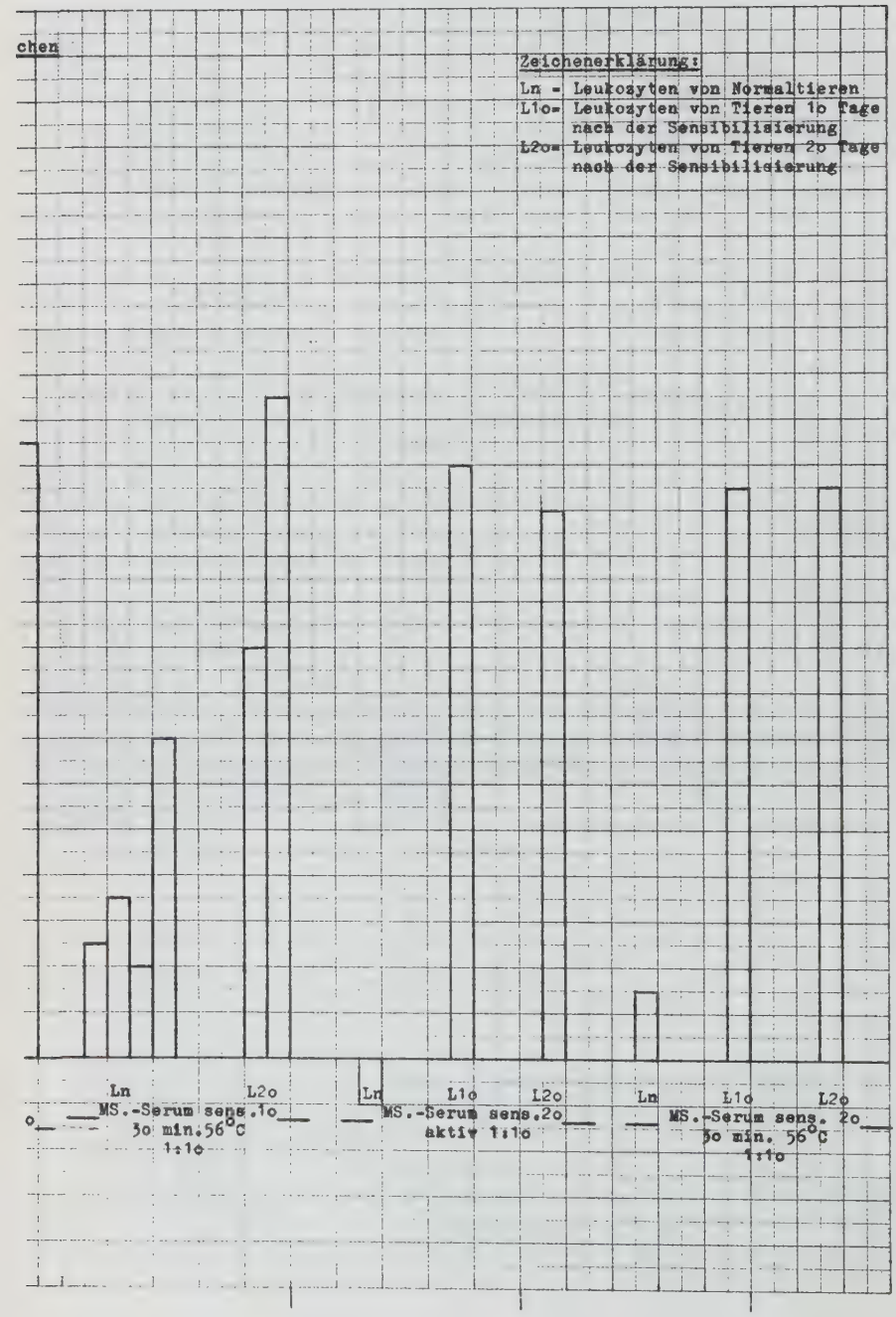


Abb. 3

Einfluß von verdünnten Seren sensibilisierter Meerschwein auf die Tuberkulincytolyse

(Graph. Darstellung nach den Werten aus Tab. 9)




chen
Zeichenerklärung:
Ln = Leukozyten von Normaltieren
L1o= Leukozyten von Tieren 1o Tage nach der Sensibilisierung
L2o= Leukozyten von Tieren 2o Tage nach der Sensibilisierung
Ln
L2o
MS.-Serum sens.1o
3o min.56°C
1:1o
Ln
L1o
L2o
MS.-Serum sens.2o
aktiv 1:1o
Ln
L1o
L2o
MS.-Serum sens. 2o
3o min. 56°C
1:1o

die Cytolysewerte zwar an der Grenze des normalen Streubereichs liegen, diesen aber nicht übersteigen. Diese Frage bedarf einer besonderen Diskussion (s. Kapitel Nr. V).

In diesem Zusammenhang ist ferner die Beobachtung wichtig, daß dieser Effekt von Serum frisch sensibilisierter Tiere unabhängig ist von einer Inaktivierung des Serums. Damit stimmen diese Ergebnisse überein mit den in Abb. 1 und 2 wiedergegebenen Resultaten, durch die ebenfalls festgestellt wurde, daß einer Inaktivierung des Serums keine Bedeutung zukommt.

Verwendet man für dieselben Versuche (Abb. 3) L 10 oder L 20, dann tritt in jedem Fall eine im Prinzip stets gleichgerichtete und eindeutige Tuberkulin-Cytolyse auf.

2. In dieser Versuchsserie sollte abgeklärt werden, wie sich L 10 resp. L 20 gegenüber Tuberkulin verhalten, wenn die Versuchstiere mit dem Komplex aus Histamin und Human-Globulin bzw. mit Globulin allein vorbehandelt worden waren. Zum Vergleich dazu wurden weitere sensibilisierte Tiere mit dem Milzextrakt Prosplen vorbehandelt.

Ähnlich wie bei den oben beschriebenen Versuchsreihen wurden die Reaktionen auch in Gegenwart von aktivem bzw. inaktiviertem Serum von Normaltieren und sensibilisierten MS durchgeführt.

a) In einer ersten Serie werden die Ergebnisse mit Ln und L10 von vorbehandelten Tieren (Ln HG, L10 HG, Ln Glob., L10 Glob., LnProsp., L10 Prosp.) beschrieben. Die gewaschenen Zellen wurden dabei in physiol. NaCl bzw. in Mayer-Puffer, mit normalem aktivem, unverdünntem MS-Serum oder mit normalem inaktiviertem, unverdünntem MS-Serum aufgenommen (Ergebnisse s. Tab. 10 u. Abb. 4).

Aus Tab. 10 bzw. Abb. 4 ist zu entnehmen, daß die Vorbehandlung der sensibilisierten Tiere den Tuberkulin-Cytolyse-Effekt verhindert, und zwar gleichgültig, ob aktives oder inaktiviertes MS-Normalserum bei der Reaktion anwesend ist. Dasselbe ist aber auch der Fall, wenn die Tiere mit dem Milzextrakt vorbehandelt worden sind.

Andererseits hatten Injektionen von Globulin allein keine Schutzwirkung. Es ist nicht verwunderlich, daß Ln HG, die ja von nicht tb-sensibilisierten Tieren stammen, auf AT nicht ansprechen.

b) Diese Versuchsserie wurde in ähnlicher Weise durchgeführt wie unter a). Die Zellen sind jedoch in aktivem oder inaktiviertem Serum von MS 10 resp. 20 Tage nach Sensibilisierung aufgenommen worden (Ergebnisse s. Tab. 11 und Abb. 5).

Aus Tab.11 und Abb.5 ist zu entnehmen, daß durch die Zugabe von Serum sensibilisierter Tiere der oben beschriebene Effekt nicht beeinflußt wird.
Da aber schon festgestellt worden war, daß ein verdünntes Serum von sensibilisierten Tieren unter Umständen einen Einfluß auf die Tuberkulin-Cytolyse haben kann, war es bei den jetzt zu beschreibenden Versuchen wichtig zu wissen, wie sich die Leukozyten von sensibilisierten und vorbehandelten Tieren verhalten (Ergebnisse s. Tab.12 und Abb.6).
Aus Tab.12 und Abb.6 ist als wesentlichster Befund zu entnehmen, daß L10 HG, welche in physiol. NaCl oder in unverdünntem Serum gegen eine Tuberkulin-Cytolyse geschützt waren, in Gegenwart von verdünntem Serum tb-sensibilisierter Tiere wieder eine ganz charakteristische Leukocytolyse-Reaktion zeigen. Dabei konnte auch hier wieder beobachtet werden, daß eine Hitzeinaktivierung des Serums ohne Bedeutung ist.

3. In dieser Versuchsreihe sollte abgeklärt werden, wie sich die Zellen sensibilisierter Tiere (L10 und L20) gegenüber AT verhalten, wenn die Reaktion in Gegenwart von MS-Serum angesetzt wird. Das Serum stammt dabei von Tieren, die mit dem Komplex aus Histamin und Globulin bzw. mit dem Milzextrakt vorbehandelt waren. Dies war insofern von Interesse, als schon festgestellt worden war (s.o.), daß die Peritonealzellen von tb-sensibilisierten Tieren, die mit solchen Präparaten vorbehandelt worden waren, einen deutlichen Schutz gegen den Antigeneffekt aufwiesen. Andererseits soll nach der Literatur das Serum von Tieren durch die Vorbehandlung mit Histamin-Globulin-Komplex einen antihistaminären Schutz erhalten. Es sei aber darauf verwiesen, daß Serum dieser Tiere schon 6 Tage nach Verabreichung dieses Komplexes gewonnen worden war.
Mit der Versuchsanordnung sollte also klargestellt werden, ob der Zellulolyseschutz (s.o.) auf zelluläre resp. zellulär-fixierte Faktoren zurückzuführen ist, oder ob dabei auch humorale Faktoren intervenieren können.

a) In einer ersten Serie wurden Reaktionen angestellt mit Ln, L10 und L20 als zelluläres Substrat und unter Verwendung von MS-Serum von nicht tb-sensibilisierten Tieren, die mit Histamin-Globulin, Milzextrakt oder mit Humanglobulin allein vorbehandelt worden waren. Es handelt sich um nicht weiter vorbehandelte Seren, die sowohl ak-

Tab. 1o

Einfluß einer Vorbehandlung der sensibilisierten Tiere auf die Tuberkulin-Cytolyse in vitro (Veränderung der Leukozytenwerte in %)

n	Suspensionsmedium	LnHG	L1oHG	LnGlob	L1oGlob	LnProsp	L1oProsp
1	Mayer-Puffer oder phys. NaCl	- 5	- 1	- 2	- 19	- 7	- 1
1	MS-Serum normal aktiv	-	+ 4	-	-17	-	+ 7
2	" " " "	-	+ 3	-	-	-	-
1	MS-Serum normal 3o min.56°C	-	+ 2	-	-17	-	+ 1
2	" " " " " "	-	- 2	-	-	-	-

Tab. 11

Der Einfluß von Seren sensibilisierter Tiere auf die Leukozyten von sensibilisierten und verschieden vorbehandelten MS (Veränderung der Leukozytenwerte in %)

n	Suspensionsmedium	LnHG	L1oHG	LnGlob	LnProsp
1	MS-Serum sens.1o aktiv	- 7	- 2	- 3	- 4
1	MS-Serum sens.1o 3o min.56°C	-	o	-	-
1	MS-Serum sens.2o aktiv	- 5	-	-	-
1	MS-Serum sens.2o 3o min.56°C	o	-	-	-

Tab. 12

Der Einfluß von verdünnten Seren sensibilisierter Tiere auf die Leukozyten von sensibilisierten und verschieden vorbehandelten MS (Veränderung der Leukozytenwerte in %)

n	Suspensionsmedium	LnHG	L1oHG	LnGlob	L1oGlob	LnProsp	L1oProsp
1	MS-Serum normal aktiv 1:1o	-	- 4	-	-18	-	- 5
1	MS-Serum normal 3o min56°C 1:1o	-	- 3	-	-	-	-
1	MS-Serum sens.1o aktiv 1:1o	- 1	-25	- 1	-	- 4	-
2	" " " " " " "	-	-17	-	-	-	-
1	MS-Serum sens.1o 3o min.56°C 1:1o	- 7	-22	- 2	-	- 6	-
1	MS-Serum sens. 2o aktiv 1:1o	-	-21	-	-	-	-
1	MS-Serum sens.2o 3o min.56°C 1:1o	-	-2o	-	-	-	-

Abb.4

Einfluß einer Vorbehandlung der sensibilisierten Tiere auf die Tuberkulincytolyse in vitro
(Graphische Darstellung nach den Werten aus Tab.1c)

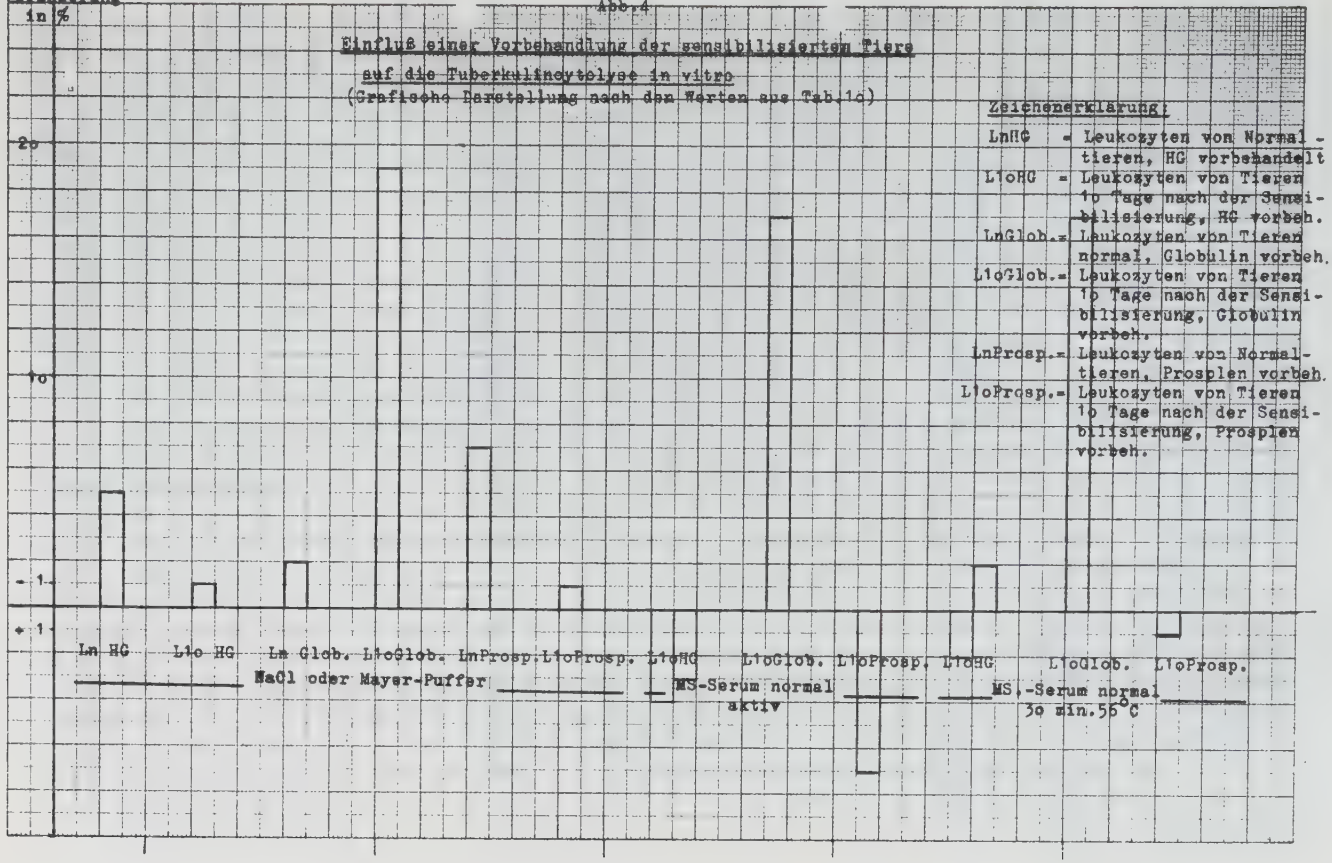


Abb.5

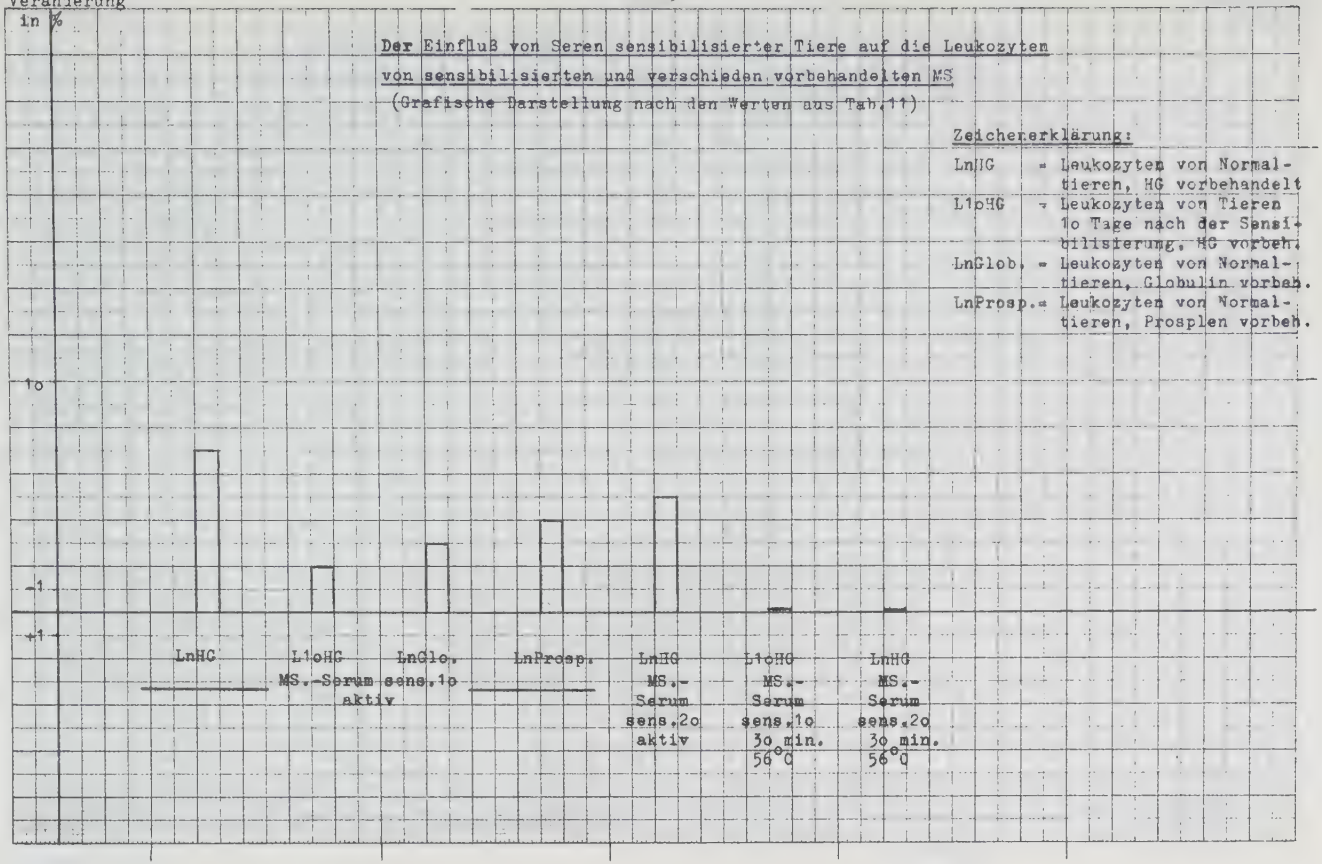
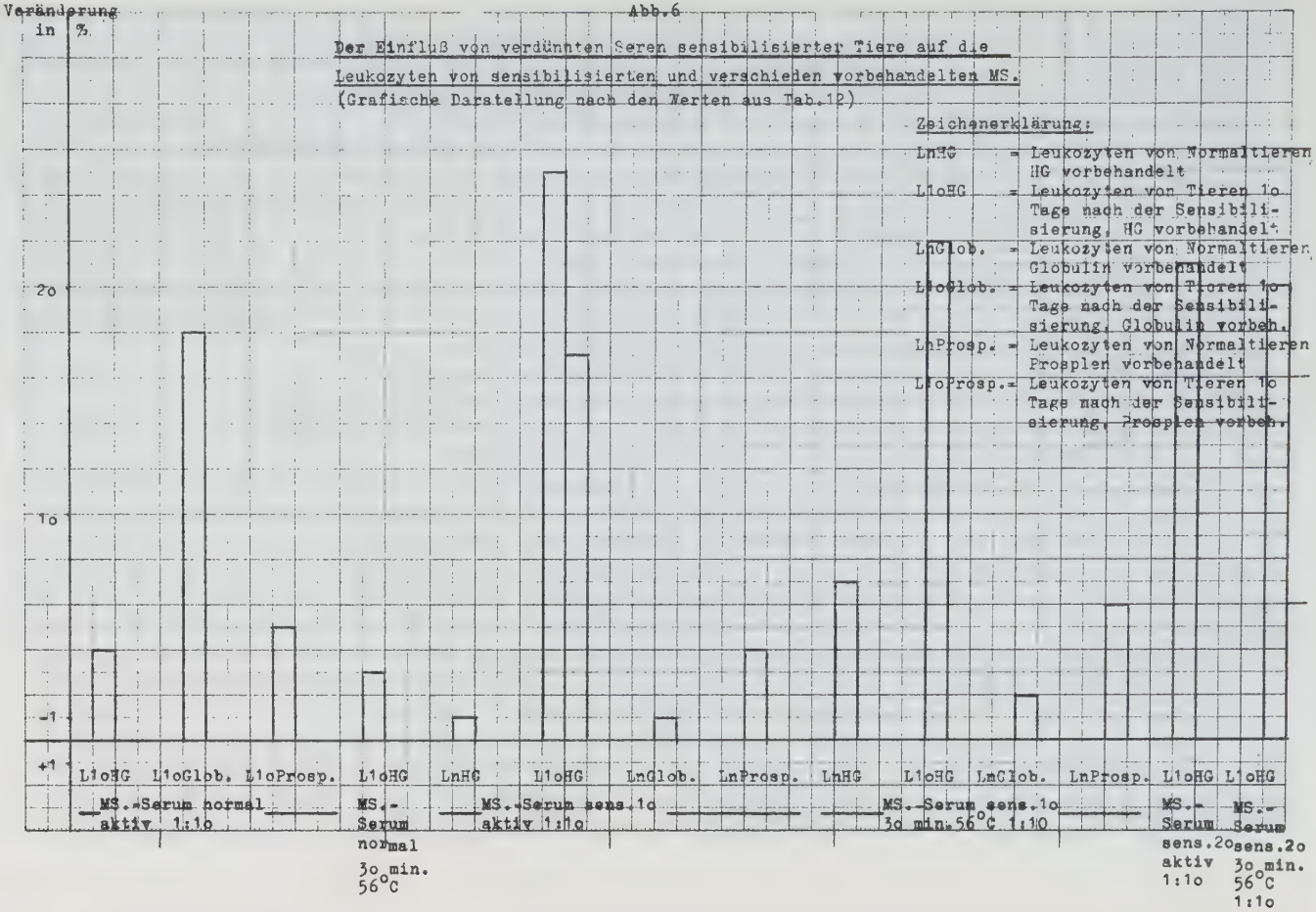

Veränderung in %
Der Einfluß von Seren sensibilisierter Tiere auf die Leukozyten von sensibilisierten und verschieden vorbehandelten MS
(Grafische Darstellung nach den Werten aus Tab.11)
Zeichenerklärung:
LnHG = Leukozyten von Normaltieren, HG vorbehandelt
L1oHG = Leukozyten von Tieren 1o Tage nach der Sensibilisierung, HG vorbeh.
LnGlob. = Leukozyten von Normaltieren, Globulin vorbeh.
LnProsp. = Leukozyten von Normaltieren, Prosplen vorbeh.
1o
-1
+1
LnHG
L1oHG MS.-Serum aktiv
LnGlo. sens.1o
LnProsp.
LnHG MS.-Serum sens.2o aktiv
L1oHG MS.-Serum sens.1o 3o min. 56°C
LnHG MS.-Serum sens.2o 3o min. 56°C

Abb.6

Der Einfluß von verdünnten Seren sensibilisierter Tiere auf die Leukozyten von sensibilisierten und verschieden vorbehandelten MS.
(Grafische Darstellung nach den Werten aus Tab.12)



tiv als auch inaktiviert (30 min. 56°C) benutzt wurden (Ergebnisse s. Tab. 13 und Abb. 7).
Aus Tab. 13 und Abb. 7 ist zunächst zu entnehmen, daß Ln durch ein HG-Serum allein in ihrer fehlenden Reaktionsbereitschaft mit dem Antigen nicht beeinflußt werden.
Andererseits ist aber deutlich ersichtlich, daß die Zellen sensibilisierter Tiere auch in Gegenwart der unverdünnten Seren in üblicher Weise auf AT-Zugabe mit einer Cytolyse reagieren. Die Seren von Tieren, die mit Histamin-Globulin oder Milzextrakt behandelt worden waren, zeigen bei diesen Versuchen also keinen Schutzeffekt. Dies ist unabhängig davon, ob die Seren inaktiviert waren oder nicht.

b) In dieser Versuchsserie wurden wiederum Ln, L10 und L20 als zelluläres Substrat benutzt, jedoch lief die Reaktion in Gegenwart von MS-Serum ab, das von tb-sensibilisierten Tieren nach Vorbehandlung mit Histamin-Globulin, Human-Globulin allein oder mit Milzextrakt gewonnen worden war. Auch bei diesen Versuchen wurde inaktiviertes und aktives Serum ohne Vorverdünnung benutzt (Ergebnisse s. Tab. 14 bzw. Abb. 8).
Aus Tab. 14 bzw. Abb. 8 ist deutlich zu ersehen, daß weder die Ansprechbarkeit sensibilisierter Zellen noch die Nichtansprechbarkeit von Zellen der Normaltiere durch die Anwesenheit der verschiedenen Seren beeinflußt wird.

c) In dieser Versuchsreihe wurde der Einfluß der verschiedenen Seren auf Ln, L10 und L20 untersucht, wobei die Seren aber in einer Verdünnung von 1 : 10 benutzt wurden. Dieser Versuch war insofern von Interesse, als schon gezeigt wurde (s.o.), daß verdünnte Seren unter Umständen eine andere Wirkung haben als unverdünnte Seren (Ergebnisse s. Tab. 15 resp. Abb. 9).
Aus Tab. 15 und Abb. 9 ist zu entnehmen, daß die verdünnten Seren keine nennenswerte Änderung der Tuberkulin-Cytolyse bewirken, wenn man Ln, L10 und L20 als zelluläre Substrate benutzt. Auch hier wiederum ist es unwesentlich, ob die Seren inaktiviert worden sind.
Im einzelnen sei hervorgehoben, daß Ln eine gewisse Cytolysebereitschaft gegen das Antigen in Gegenwart von verdünntem Serum tb-sensibilisierter Tiere zeigen, und zwar auch dann, wenn die Serumspender mit dem Histamin-Globulin-Komplex vorbehandelt worden waren. Diese erhöhte Reaktionsbereitschaft ist auch schon bei frühe-

ren Versuchen (s.o.) aufgefallen, jedoch ist sie nicht so ausgeprägt wie bei Verwendung von L10 und L20.

Im wesentlichen ergaben also die hier unter 3 a-c beschriebenen Versuche, daß die verwendeten Seren trotz Vorbehandlung der Serumspender mit Histamin-Globulin-Komplex keine Veränderung der Cytolysewerte bewirkten, also insbesondere nicht zu einer Reduktion bei Verwendung von L10 und L20 führten. Danach liegt die Annahme nahe, daß der bei Verwendung von L10 HG beobachtete Schutzeffekt wohl vornehmlich auf zelluläre Faktoren zurückzuführen ist. Dies gilt nicht nur für die Vorbehandlung mit Histamin-Globulin-Komplex, sondern auch für eine solche mit Milzextrakt.

4. Die oben beschriebenen Versuche erfordern noch eine Abklärung der Frage, ob der Cytolyseschutz von L10 HG, der durch Zugabe von verdünntem Serum tb-sensibilisierter MS offensichtlich aufgehoben wird, durch Zugabe von verdünntem Serum restauriert werden kann, wenn das Serum von tb-sensibilisierten, aber mit HG vorbehandelten Tieren stammt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tab.16 bzw. Abb.10 wiedergegeben.

Aus Tab.16 bzw. Abb.10 ist zunächst zu entnehmen, daß L10 HG auch dann gegen eine signifikante Cytolyse gefeit sind, wenn die Reaktion in Gegenwart von unverdünnten Seren abläuft. Dasselbe ist der Fall, wenn die Zellen in Gegenwart von verdünntem HG-Serum von nicht tb-sensibilisierten Tieren mit Tuberkulin in Kontakt gebracht werden. Ganz anders liegen die Verhältnisse aber, wenn man für die Versuche das 1 : 10 verdünnte Serum von tb-sensibilisierten Tieren benutzt, obwohl die Serumspender vorher noch mit dem Komplex aus Histamin-Globulin behandelt worden waren. Das Ergebnis ist also genau dasselbe, als hätte man das Serum tb-sensibilisierter Tiere ohne Vorbehandlung mit HG benutzt. Ein durch die Vorbehandlung mit HG bedingter humoraler Schutzfaktor ist also nicht nachzuweisen.

Grundsätzlich gilt auch bei dieser Versuchsreihe für alle Einzelversuche, daß eine Serum-Inaktivierung bedeutungslos ist.

Tab. 13

Einfluß von Seren vorbehandelter Tiere auf die Tuberkulin-Cytolyse (Veränderungen der Leukozytenwerte in %)

n Suspensionsmedium	Ln	L1o	L2o
1 MS-Serum normal aktiv HG	- 6	-19	-16
2 " " " " "	-	-31	-
3 " " " " "	-	-18	-
1 MS-Serum normal aktiv Prosp.	-	-3o	-
1 MS-Serum normal aktiv Glob.	-	-18	-
1 MS-Serum normal 3o min.56°C HG	-	-22	-2o
2 " " " " " " "	-	-22	-
1 MS-Serum norm.3omin.56°C Prosp.	-	-19	-
1 MS-Serum norm.3o min.56°C Glob.	-	-23	-

Tab. 14

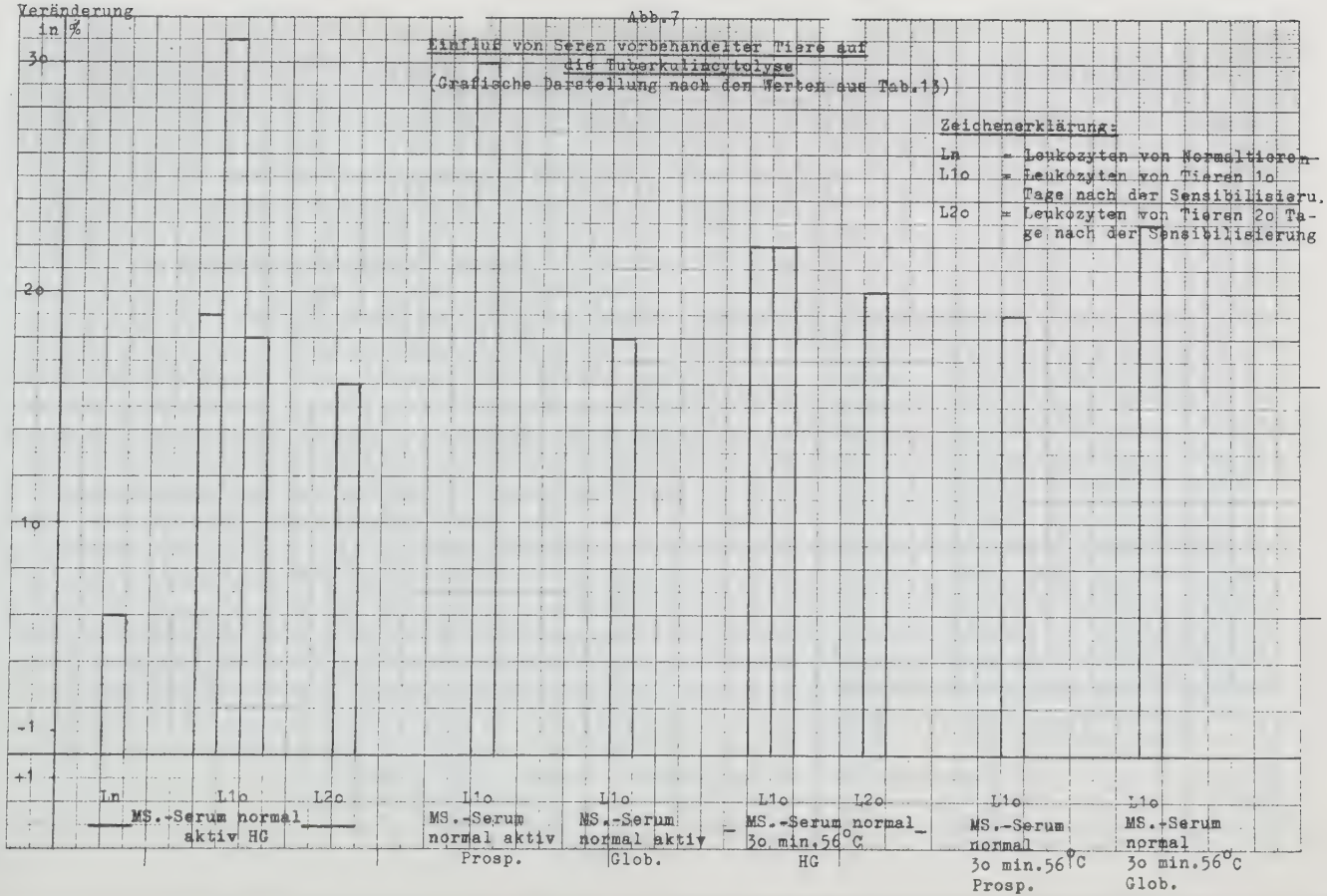
Die Tuberkulin-Cytolyse in Gegenwart von unverdünntem Serum tb-sensibilisierter Tiere nach verschiedener Vorbehandlung (Veränderungen der Leukozytenwerte in %)

n Suspensionsmedium	Ln	L1o	L2o
1 MS-Serum sens.1o aktiv HG	- 2	-22	-19
2 " " " " " "	- 1	-2o	-
1 MS-Serum sens.1o aktiv Prosp.	- 1	-	-
1 MS-Serum sens.1o aktiv Glob.	- 5	-	-
1 MS-Serum sens.2o aktiv HG	- 2	-26	-19
2 " " " " " "	-	-29	-
1 MS-Serum sens.1o 3o min.56°C HG	o	-2o	-25
1 MS-Serum sens.2o 3o min.56°C HG	+ 6	-27	-19

Abb. 7

Einfluß von Seren vorbehandelter Tiere auf die Tuberkulincytolyse

(Grafische Darstellung nach den Werten aus Tab. 13)



Tab. 15

Einfluß von verdünnten Seren auf die Tuberkulin-Zytolyse (Veränderungen der Leukozytenwerte in)

n Suspensionsmedium	Ln	L1o	L2o
1 MS-Serum normal aktiv HG 1:1o	- 2	-24	-19
2 " " " " " " "	-	-21	-
3 " " " " " " "	-	-12	-
1 MS-Serum normal 3o min.56°C HG 1:1o	-	-26	-22
1 MS-Serum normal aktiv Prosp. 1:1o	-	-2o	-
1 MS-Serum normal aktiv Glob. 1:1o	-	-3o	-
1 MS-Serum sens.1o aktiv HG 1:1o	o	-23	-2o
2 " " " " " " " "	-12	-25	-
1 MS-Serum sens.1o 3o min.56°C HG 1:1o	- 7	-25	-24
2 " " " " " " " " " "	- 4	-	-
1 MS-Serum sens.1o aktiv Prosp. 1:1o	+ 1	-	-
1 MS-Serum sens.1o 3o min.56°C Prosp. 1:1o	+ 3	-	-
1 MS-Serum sens.1o aktiv Glob. 1:1o	- 8	-	-
1 MS-Serum sens.1o 3o min.56°C Glob. 1:1o	- 5	-	-
1 MS-Serum sens.2o aktiv HG 1:1o	- 8	-28	-21
2 " " " " " " " "	-	-26	-
1 MS-Serum sens.2o 3o min.56°C HG 1:1o	- 5	-18	-2o
2 " " " " " " " " " "	-	-2o	-

Tab.16

Einfluß verdünnter Seren tb-sensibilisierter und vorbehandelter Tiere auf die Tuberkulincytolyse unter Verwendung von L1oHG.(Veränderungen der Leukozytenwerte in %)

n Suspensionsmedium	L1oHG
1 MS.-Serum normal aktiv HG	o
1 MS.-Serum sens.1o aktiv HG	- 1
1 MS.-Serum sens.2o aktiv HG	o
1 MS.-Serum normal 3o min.56°C HG	o
1 MS.-Serum sens.1o 3o min.56°C HG	+ 2
1 MS.-Serum sens.2o 3o min.56°C HG	- 2
1 MS.-Serum normal aktiv HG 1:1o	- 1
1 MS.-Serum sens.1o aktiv HG 1:1o	-22
1 MS.-Serum sens.2o aktiv HG 1:1o	-15
1 MS.-Serum normal 3o min.56°C HG 1:1o	- 2
1 MS.-Serum sens.1o 3o min.56°C HG 1:1o	-2o
1 MS.-Serum sens.2o 3o min.56°C HG 1:1o	-19

Abb.8

Die Tuberkulincytolyse in Gegenwart von unverdünntem Serum tb-sensibilisierter Tiere nach verschiedener Vorbehandlung
(Grafische Darstellung nach den Werten aus Tab.14)

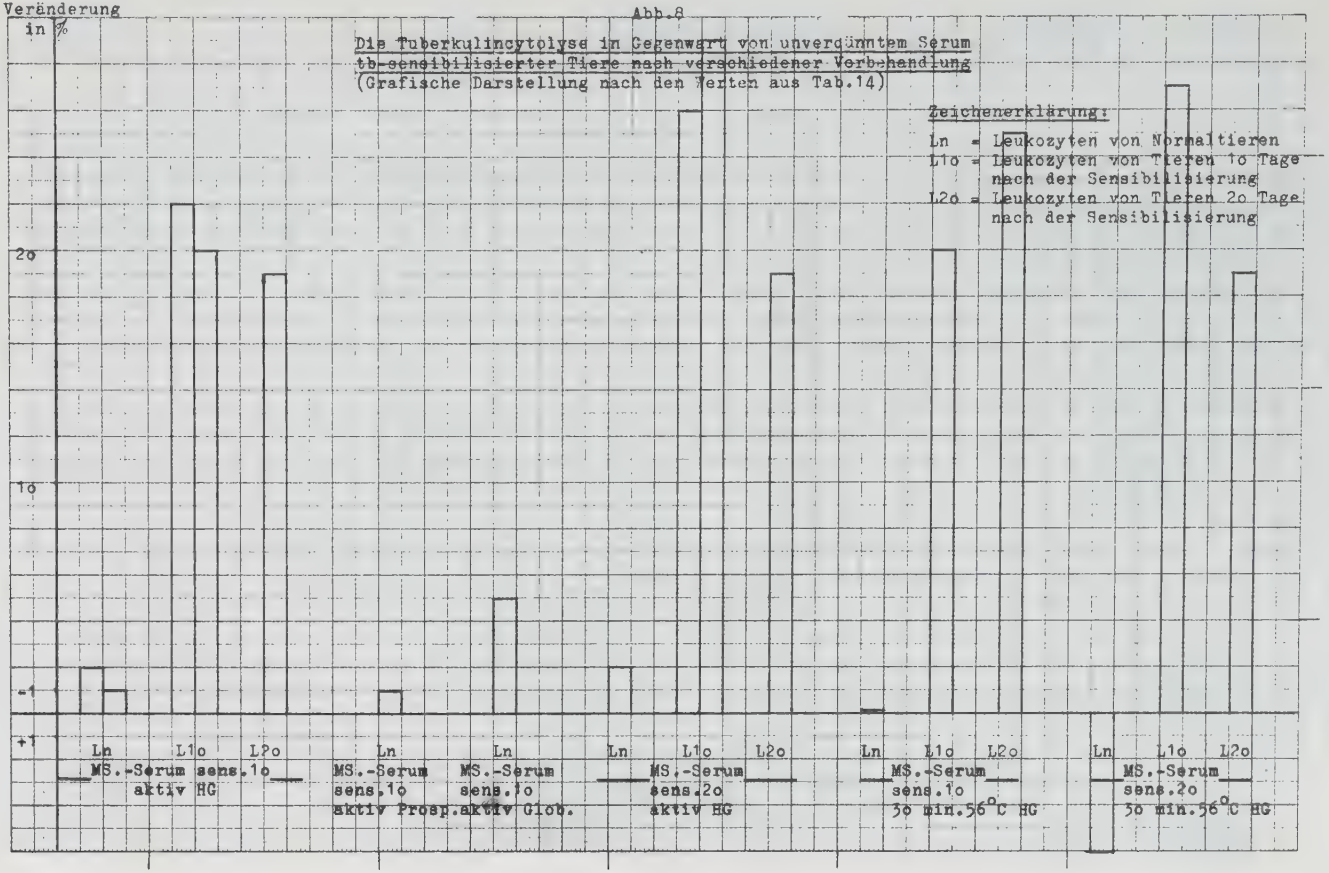


Abb.9

Einfluß von verdünnten Seren auf die Tuberkulincytolyse
(Grafische Darstellung nach den Werten aus Tab.15)

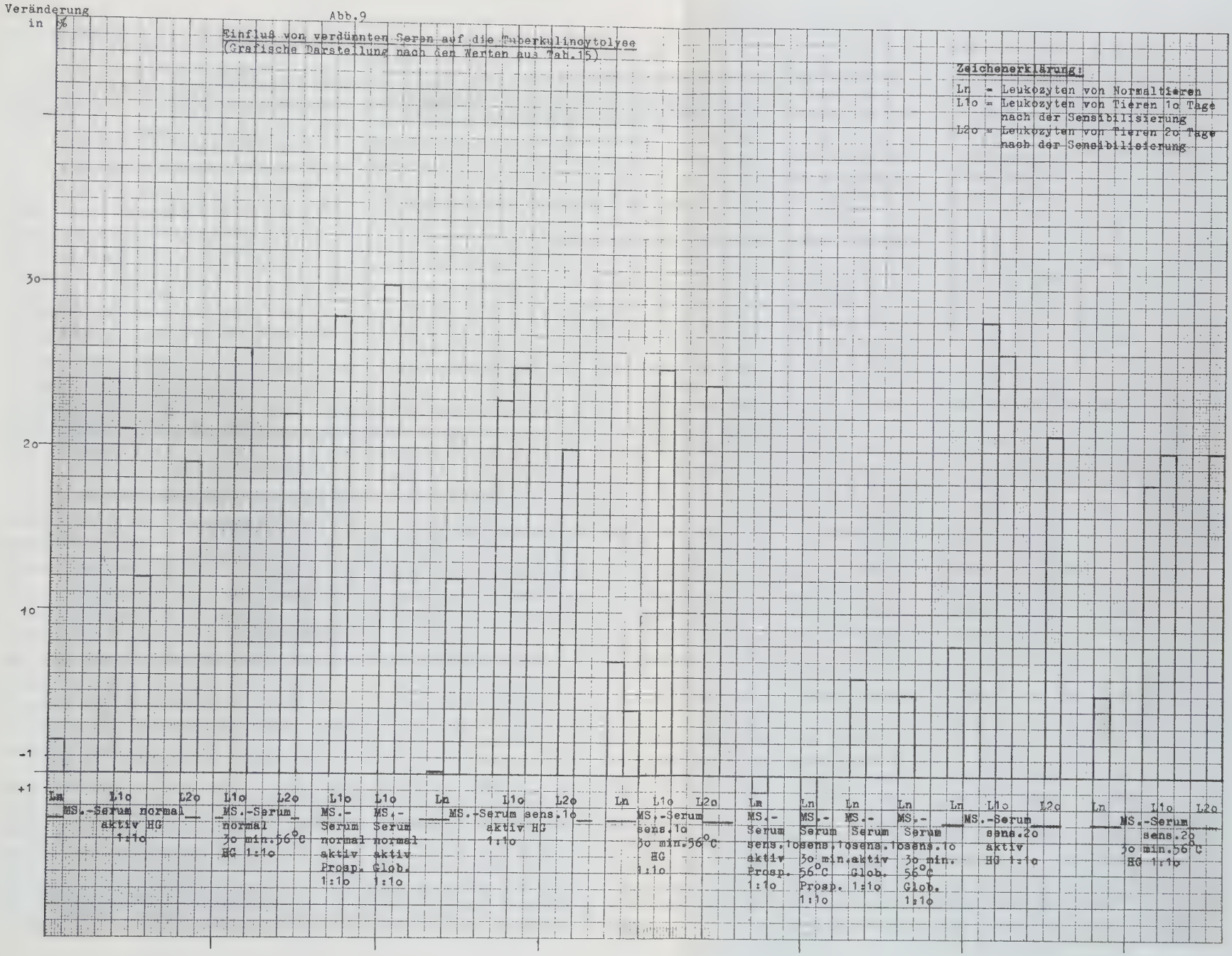
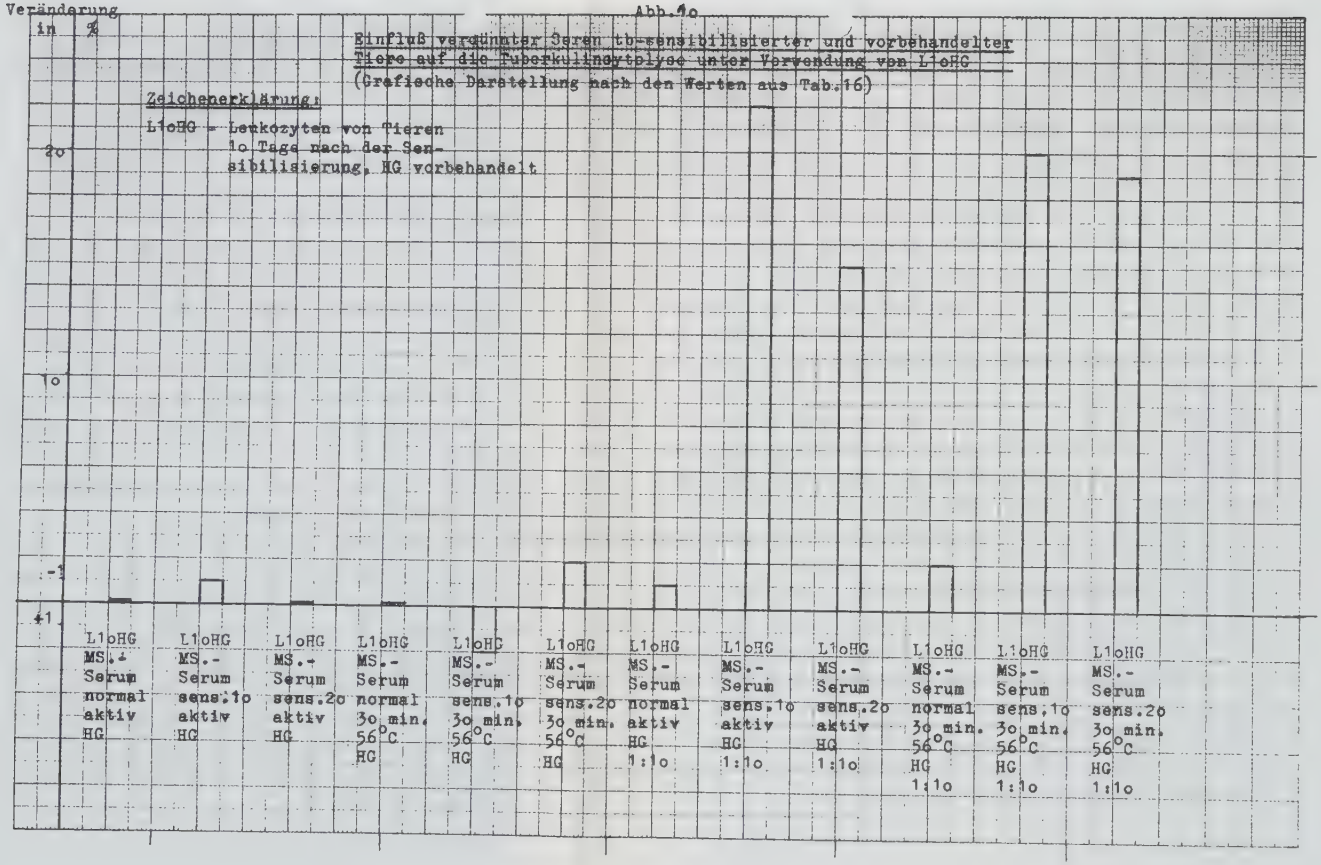


Abb.1o

Einfluß verdünnter Seren tb-sensibilisierter und vorbehandelter Tiere auf die Tuberkulinzytolyse unter Verwendung von L1oHG
(Grafische Darstellung nach den Werten aus Tab.16)



V. ZUSAMMENFASSENDE BESPRECHUNG DER RESULTATE UND DISKUSSION

Ein Überblick über die beschriebenen Versuche läßt folgende Ergebnisse erkennen:

Die Leukozytenkonzentration nimmt nach Antigenzugabe ab, wenn die Zellen von tb-sensibilisierten Tieren stammen; dabei ist es gleichgültig, ob die Blutzellen von Tieren stammen, die vor 10 oder 20 Tagen sensibilisiert worden sind. Dieses Ergebnis ist in jedem Fall reproduzierbar. Überdies kann als maximaler Fehler (biologischer und technischer Fehler zusammengenommen) ein Wert von $\pm$ 10% angenommen werden. Diese Feststellungen stehen in Übereinklang mit zahlreichen Mitteilungen anderer Autoren.

Hervorzuheben ist, daß dieser cytolytische Effekt auf der Basis einer Antigen-Antikörper-Reaktion in Abwesenheit von Serum oder Plasma stattfindet. Die Zellen sind zu diesem Zwecke mehrmals gewaschen worden. Serumfaktoren sind also, wie in zahlreichen Wiederholungen gezeigt wurde, zum Zustandekommen dieser Erscheinungen nicht erforderlich. Es wäre nach diesen Versuchen nur dann mit der Intervention von Serumfaktoren zu rechnen, wenn man annehmen will, daß Serumspuren, die vielleicht nach mehrmaligem Waschen noch vorhanden sein könnten, eine ausschlaggebende Rolle spielen. Dies ist aber außerordentlich unwahrscheinlich. Um diese Frage weiter abzuklären, wurde bei den eigenen Versuchen zu den mehrmals gewaschenen Blutzellen frisches Meerschweinchenserum als Komplementträger gegeben. Irgendeine Veränderung der Cytolyse-Reaktion konnte nicht festgestellt werden. Damit stehen diese reproduzierbaren Befunde im Gegensatz zu der einen oder anderen Mitteilung in der Literatur. Es wurde bewußt bei den hier beschriebenen Versuchen ein species-homologes Serum benutzt, da nach einer neueren Mitteilung (Terasaki und Mitarb. 1961) ein species-heterologes Serum allein ohne Antigen zu einer vermehrten Beeinträchtigung der weißen Blutzellen führen kann. Dies wurde bei früheren Arbeiten über die Tuberkulin-Cytolyse noch nicht berücksichtigt und stellte deswegen eine nennenswerte Fehlerquelle bei der Deutung anderer Autoren dar.

Auch der Hinweis von Miller, Vaughan und Mitarb., daß zum Zustandekommen einer Tuberkulin-Cytolyse C' erforderlich sei, ist kritisch zu beurteilen. Das verwendete Serum wurde zu diesem Zwecke mit AG-AK-Aggregaten dekomplementiert. Eine Verhinderung der C'_1-Anlagerung oder Versuche mit einer Zerstörung von C'_1 wurden nicht durchgeführt. Dazu kommt, daß Kochsalzkontrollen fehlen. Es handelt sich im Prinzip um die Reaktion von weißen Blutzellen tuberkulin-negativer Personen mit einem

Serum von tuberkulin-positiven Personen. Auch von diesem Gesichtspunkt her ist eine Schlußfolgerung auf die Bedeutung von C' bei der Cytolyse von Zellen sensibilisierter Organismen durch das Antigen nicht ohne weiteres gegeben. Eigene Versuche haben Hinweise auf eine Deutungsmöglichkeit gegeben. Unter Verwendung von Blutzellen nicht sensibilisierter Tiere kommt es in Gegenwart von Tuberkulin unter den Versuchsbedingungen zu keiner Cytolyse, und zwar gleichgültig, ob die Reaktion in physiol. NaCl-Lösung oder im Serum normaler Tiere oder sensibilisierter Tiere als Suspensionsmedium ablief. Verdünnt man dagegen das Serum sensibilisierter Tiere, dann war sehr häufig - wenn auch nicht immer - eine die normale Streubreite übersteigende Abnahme der Leukozytenkonzentration zu beobachten. Dieses Ergebnis wird in einem anderen Zusammenhang noch besprochen (s. unten). Die Beobachtung als solche könnte aber mit einer gewissen Antikörperwirkung zusammenhängen, wenn auch die Meerschweinchenseren nach Middlebrook-Dubos negativ waren. Aber auch hier ist es gleichgültig, ob man aktives oder inaktiviertes Serum benutzt hatte.

Die Versuche ergaben weiter als sehr auffälligen Befund, daß eine Cytolyse-Reaktion nicht auftrat, wenn die Spendertiere vorher mit einem Komplex aus Histamin und Globulin behandelt worden waren. Man könnte nun annehmen, daß Serumreste, die trotz Waschens der Zellen noch vorhanden waren, einen Faktor enthalten, der einen solchen Cytolyseschutz bedingt. Dies kann aber mit Sicherheit ausgeschlossen werden, weil ein Serum von tb-sensibilisierten Tieren, die vorher noch mit diesem Komplex behandelt worden waren, eine Tuberkulin-Cytolyse von Zellen tb-sensibilisierter Tiere nicht hemmt. Man muß deswegen annehmen, daß es sich bei dem beobachteten Effekt um einen zellulären Effekt handelt. Ob dieser Schutz spezifisch im Sinne von Parrot und Mitarb. zu sehen ist, muß dahingestellt bleiben, auch wenn die Vorbehandlung mit Globulin allein keinen solchen Schutz bedingt, weil man mit einem Milzpräparat (Prosplen) einen ganz ähnlichen Effekt erzielen kann.

Gibt man nun zu diesen geschützten Zellen das Serum von tb-sensibilisierten Tieren, dann wird dadurch das Resultat nicht verändert, wohl aber, wenn dieses Serum vorverdünnt wurde. Dieses Resultat ist auffallend und leicht reproduzierbar. Auch hier wiederum spielt es keine Rolle, ob das Serum vorher inaktiviert worden ist.

Aus diesen Resultaten ergibt sich eine Vielzahl von Fragen. Man könnte z. B. daran denken, daß durch Anwendung des Histamin-Globulin-Komplexes entweder gar keine sessilen Antikörper gebildet, oder daß sie zwar gebildet, aber wieder abgesprengt wurden. Man könnte annehmen, daß es in Anwesen-

heit von sessilen Antikörpern wohl zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion, aber zu einer Verhinderung der zellulär-pathologischen Auswirkung kommt. Versucht man, die verschiedenen und zunächst in ihrer Gesamtheit schwer verständlichen, aber immer wieder auftretenden Resultate unter einer Hypothese einzuordnen, dann könnte man etwa zu folgender Vorstellung gelangen:
Die Zellen von tb-sensibilisierten Tieren, die mit dem Histamin-Globulin-Komplex vorbehandelt worden waren, besitzen ausgebildete sessile Antikörper. Diese Aussage ist erlaubt, weil mit diesen "geschützten" Zellen eine passive Übertragung der Tuberkulin-Allergie möglich ist (Gillissen, unveröffentlichte Versuche). Gibt man zu diesen gewaschenen Zellen in vitro in wäßriger Suspension Tuberkulin dazu, dann kommt es zum Ablauf einer Antigen-Antikörper-Reaktion, jedoch zur Vermeidung eines zellulär pathologischen Effektes. Serumfaktoren spielen dabei keine Rolle, da die Zugabe eines Serums gleichermaßen behandelter Tiere zu den Zellen von Tieren, die nur mit Tb sensibilisiert worden waren, den Cytolyse-Effekt nicht hemmt. Auch Komplement dürfte dabei keine Rolle spielen, wenn man nicht eine Art intrinsic C' annehmen will, was aber nie bewiesen wurde. Auch in neueren Versuchen (Gillissen, unveröffentl.) ist die Darstellung eines intrinsic C' nicht gelungen.

Wird zu diesen "geschützten" Zellen aktives oder inaktiviertes unverdünntes Serum von tb-sensibilisierten Tieren gegeben, dann ändert sich das Ergebnis nicht. Es kommt aber zu einer eindeutigen und stets reproduzierbaren Tuberkulin-Cytolyse, wenn dasselbe Serum verdünnt wird. Prinzipiell muß man also trotz eines negativen Middlebrook-Dubos-Testes annehmen, daß eine Art Antikörper vorhanden ist. Dies wäre sogar verständlich nach den Arbeiten von Sorkin und Boyden, die zeigten, daß besonders kurz nach Beginn der Sensibilisierung ein cytophiler Antikörper mit einer ausgesprochenen Affinität für weiße Zellen vorhanden ist. Das unverdünnte Serum sensibilisierter Tiere ist in der Lage, einen gewissen Teil des Tuberkulins abzufangen (Gillissen, unveröffentl.), so daß trotz Anwesenheit cytophiler Antikörper zu wenig Tuberkulin vorhanden ist, um bei den "geschützten" Zellen einen Lyse-Effekt auszulösen. Dies gelingt aber wohl, wenn das Serum etwas verdünnt wird. Man könnte sich also denken, daß unter diesen Versuchsbedingungen der sessile Antikörper um den cytophilen Antikörper (es mag dahingestellt bleiben, ob sich diese beiden Antikörper nur begrifflich unterscheiden) vermehrt wird, so daß dann eine massivere Reaktion mit freiem Tuberkulin auftritt, wogegen der Schutzeffekt nicht mehr ausreichend ist. Dieselbe Versuchsanordnung unter Verwendung der Zellen nicht sensibilisierter Tie-

re zeigt dementsprechend das Auftreten einer Lyse in Gegenwart von vorverdünnten Seren sensibilisierter Tiere nur andeutungsweise. Diese hypothetische Erklärung zieht natürlich quantitative Verhältnisse in Rechnung. Die Vorstellung ist in ihren Einzelheiten noch keineswegs genügend unterbaut, jedoch würde diese Erklärungsweise ermöglichen, die Gesamtheit der Resultate, die im einzelnen mehrmals reproduziert wurden, auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen unter theoretischen Gesichtspunkten, die keineswegs abwegig sind.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die in der Literatur mehrfach beschriebene Tuberkulin-Cytolyse wurde bestätigt.
2. Die Tuberkulin-Cytolyse ist prinzipiell unabhängig von Komplement und sonstigen Serum-Faktoren. Im Serum frisch sensibilisierter Tiere ist auch in Abwesenheit eines Middlebrook-Dubos-Titers - vergleichbar den Vorstellungen von Boyden und Sorkin - ein Faktor vorhanden, der im Sinne einer Antigen-Antikörper-Reaktion eine gewisse, nicht sehr ausgeprägte Tuberkulin-Cytolyse unter Verwendung der Zellen nicht sensibilisierter Tiere bewirkt.
3. Die Tuberkulin-Cytolyse bleibt aus, wenn man dazu Zellen von tb-sensibilisierten, aber mit einem Komplex aus Histamin und Globulin vorbehandelten Tieren verwendet.
4. Es konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß auch diese "geschützten" Zellen einen sessilen Antikörper besitzen.
5. Auch bei diesen "geschützten" Zellen läßt sich eine typische Tuberkulin-Cytolyse induzieren, wenn dazu ein vorverdünntes Serum tb-sensibilisierter Tiere benutzt wird.
6. Auch der letztgenannte Reaktionsablauf ist C'-unabhängig.
7. Dieser "Schutzeffekt" läßt sich auch mit anderen Präparationen, nicht aber mit Globulin allein auslösen. Über die Spezifität der Reaktion ist deswegen zunächst keine Aussage möglich.

VII. LITERATUR

1. ARONSON, J. D.: J. Immunol. 25, 1 (1933)
2. BOYDEN, S. V. und SORKIN, E.: Adv. tbc. Res. 7, 17 (1956)
3. CHASE, M. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 59, 134 (1945)
4. COLE, L. R. und FAVOUR, C. B.: J. Exper. Med. 101, 391 (1955)
5. FAVOUR, C. B.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 65, 269 (1947)
6. FAVOUR, C. B., SMITH, P.F. und MILLER, J. M.: Am. Rev. Tuberc. 60, 212 (1949)
7. FREERKSEN, E.: Dtsch. med. Wschr. 85/14, 1926 (1960)
8. FREERKSEN, E. und ROSENFELD, M.: Naturwiss. 48/5, 135 (1961)
9. GILLISSEN, G.: Europ. Allergiekongr., Basel 1962
10. GILLISSEN, G.: nicht veröffentlicht
11. HEILMAN, D. H., FELDMAN, W. H. und MANN, F. C.: Am Rev. Tuberc. 50, 344 (1944)
12. JAFFÉ, R.: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere, Berlin, S. 181 (1931) Springer-Verlag
13. KELLER, R. und BEEGER, I.: Med. Exper. 4, 51 (1961)
14. LANDSTEINER, K. und CHASE, M. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 49, 688 (1942)
15. LASFARGUES, E., BOQUET, P. und DELAUNAY, A.: Ann. Inst. Pasteur 73, 169 (1947)
16. LAWRENCE, H. S.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 71, 516 (1949)
17. LAWRENCE, H. S.: J. Immunol. 68, 159 (1952)
18. LAWRENCE, H. S.: J. Clin. Invest. 34, 219 (1955)
19. LAWRENCE, H. S.: Am. J. Med. 20, 428 (1956)
20. LURIE, M. B.: J. Exper. Med. 75, 247 (1942)
21. MILLER, L. M., FAVOUR, C. B., WILSON, B. A. und UMBARGER, M. A.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 71, 287 (1949)

22. MILLER, J. M., VAUGHAN, J. H. und FAVOUR, C. B.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 71, 592 (1949)
23. MOEN, J. K. und SWIFT, H. F.: J. Exper. Med. 64, 339 (1936)
24. PARROT, J. L., URQUIA, D. A. und LABORDE, C. L.: J. Physiol. (Paris) 44, 310 (1952)
25. PARROT, J. L., LABORDE, C. L. und MARDELET-DAMBRINE, M.: J. Physiol. (Paris) 50, 435 (1958)
26. PARROT, J. L.: 3e Congr. internat. d'Allergologie, Paris 1958
27. RICH, A. R. und LEWIS, M. R.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 50, 115 (1932)
28. SCHMID, F.: Tuberkulosearzt 5, 701 (1951)
29. SCHMID, F.: Beitr. Klin. Tbk. 105, 397 (1951)
30. SCHMID, F.: Zschr. Kinderheilk. 70, 459 (1952)
31. SCHMID, F. und HAGGE, W.: Beitr. Klin. Tbk. 109, 139 (1953)
32. SCHMID, F. und FRIEDRICH, E.: Beitr. Klin. Tbk. 116, 275 (1956)
33. SORKIN, E.: Allergie und Asthma 7, 79 (1961)
34. SQUIER, Th. L. und LEE, H. J.: J. Allergy 18, 156 (1947)
35. SUTER, E.: J. Exper. Med. 97, 235 (1953)
36. TERASAKI, P. I., ESAIL, M. L., CANNON, I. A. und LONGMIRE, W. P. jr.: J. Immunol. 87/4, 383 (1961)

Es sei mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Dr. Gillissen für die Überlassung des Themas, für seine Anregungen und Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

LEBENSLAUF

Als Sohn des Zollinspektors Curt Jutrowski und seiner Ehefrau Leokadia, geb. Megger, wurde ich am 16. Juli 1931 in Berlin geboren.

Ich besuchte vier Jahre die Volksschule und schloß nach weiteren acht Jahren meine Schuldbildung mit dem Reifezeugnis der Schiller-Oberschule zu Berlin ab.

Anschließend ging ich in die Lehre einer Berliner Import- und Großhandelsfirma, beendete meine Lehrzeit nach zwei Jahren und schied aus dieser Firma aus, um an der Johannes Gutenberg-Universität zu immatrikulieren und das Studium der Rechtswissenschaften zu beginnen.

Vom WS 1955/56 bis zum SS 1957 widmete ich mich dem Jurastudium und wechselte anschließend zur Medizinischen Fakultät über.

Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Herbst 1958 und die ärztliche Vorprüfung im Frühjahr 1960 ab. Ich befinde mich im sechsten klinischen Semester und habe mich zum März 1963 für das Staatsexamen gemeldet.

Die Arbeit an meiner Doktor-Dissertation habe ich vor 2 1/2 Jahren begonnen.